

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N^o

28

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice, Jacques, Clément BARIÉTY

Né le 16 Septembre 1897 à Illiers (Eure-et-Loir)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DES SELS BILIAIRES

MÉTHODES DE CARACTÉRISATION

ÉTUDE PHYSIO-CLINIQUE

Président : M PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAUVIGNE, 2

1927



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1927

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Maurice, Jacques, Clément BARIÉTY

Né le 16 Septembre 1897 à Illiers (Eure-et-Loir)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

DES SELS BILIAIRES

MÉTHODES DE CARACTÉRISATION

ÉTUDE PHYSIO-CLINIQUE

Président : M. PAUL CARNOT, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1927

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médicale chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	GILBERT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique, ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT
Professeur sans chaire.	ROUVIÈRE

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . .	Pathologie médica'e
ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
N...	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . . . }	Pathologie médicale.
CLERC }	
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER . . }	Pathologie médicale.
FOIX }	
GARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
HARVIER . . .	Pathologie médicale.
HEITZ BOYER	Urologie.

MM

HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LE LORIER . . .	Obstétrique.
LEMAITRE . . .	Oto-rhino-laryngologie
N.	Pathologie médicale.
LEVY SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE . . .	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER . . .	Obstétrique.
MOCQUOT . . . }	Pathologie chirurgicale
MONDOR . . . }	
MOURE }	Histologie.
MULON }	
PHILIBERT . . .	Bactériologie.
RIBIERRE . . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils . . .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL . . .	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VILLARET . . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT . . .	Pathologie médicale
GUÉNIOT . . .	Obstétrique.

MM.

RETTERRER . . .	Histologie.
-----------------	-------------

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . . .	} Clinique chirurgicale.	LÉRI	} Clinique médicale.
CHEVASSU . .		LÉPER	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet	Clinique médicale infantile.	N...	Clinique médicale.
		SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A LA MÉMOIRE DE MON COUSIN

LE D^r RENÉ PERBOYRE

Mortellement blessé en Champagne (Mai 1916)

A MON BEAU-PÈRE

LE PROFESSEUR PAUL BAR

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris

Président de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE PROFESSEUR PAUL CARNOT

Professeur de thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*En le remerciant de l'honneur qu'il
me fait en acceptant la présidence
de cette thèse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1915. — PROF. AGRÉGÉ DESMAREST (Hôtel-Dieu),
1919. — DOCTEUR AL. PISSAVY (Cochin).

Externat

- 1920-1921. — DOCTEUR DUFOUR (Broussais).
1921-1922. — PROF. AGRÉGÉ LENORMANT (Saint-Louis).

Internat provisoire

- 1922-1923. — DOCTEUR J. ROUBINOVITCH (Bicêtre).

Internat

- 1923-1924. — DOCTEUR P. LE NOIR (Saint-Antoine).
1924-1925. — PROF. AGRÉGÉ P. HARVIER (Bicêtre).
1925-1926. — PROFESSEUR ACHARD (Beaujon).
1926-1927. — PROFESSEUR CARNOT (Beaujon).

A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS MAURICE CHEVASSU,
CH. FOIX, P. MOURE, MAURICE VILLARET.

A MM. HENRI BÉNARD, BOPPE, CHABROL,
E. FEUILLIÉ, FLANDIN,
JEAN HUTINEL, PAUL JACQUET, LEBLANC

Médecins et Chirurgiens des Hôpitaux

A MES AMIS

DU MÊME AUTEUR

- 1° **Syndrome lenticulo-strié** (avec MM. H. DUFOUR et DEBRAY). *Société de Neurologie*. 3 février 1921.
- 2° **Le liquide céphalo-rachidien chez les débiles mentaux infantiles** (avec MM. ROUBINOVITCH et H. BARUK). *Encéphale*, octobre 1922.
- 3° **Quelques considérations sur la paralysie générale infantile** (avec MM. ROUBINOVITCH et H. BARUK), *Gazette des Hôpitaux*, 3 et 5 juillet 1923.
- 4° **Troubles mentaux et respiratoires consécutifs à l'encéphalite léthargique** (avec MM. ROUBINOVITCH et H. BARUK), *Société clinique de médecine mentale*, novembre 1922.
- 5° **La neuro-psychiatrie infantile** (avec MM. ROUBINOVITCH et H. BARUK). *Presse médicale*, 29 mars 1924.
- 6° **Considérations sur la pathogénie de l'estomac biloculaire d'origine ulcéreuse** (avec M. Le NOIR), *Presse Médicale*, 29 mars 1924,
- 7° **Un cas de diverticule du duodénum** (avec MM. Le NOIR et GILSON), *Société de gastro-entérologie*, 11 février 1924
- 8° **Les diverticules du duodénum** (avec M. Le NOIR), *La Médecine*, juillet 1924.
- 9° **Les diverticules du duodénum**. Revue générale de la *Gazette des Hôpitaux*, 6 février 1926.

- 10° Ostéo arthrite syphilitique du genou évoluant sous forme d'hydarthrose chronique. Formule polynucléaire de l'épanchement (avec M. P. HARVIER), *Paris Médical*, 28 février 1925.
- 11° Forme laryngée du cancer de l'œsophage. Crises hypertensives d'origine laryngée (avec M. P. HARVIER), *Société Médicale des Hôpitaux*, 6 février 1925, p. 176.
- 12° Myosclérose primitive et symétrique des muscles postérieurs des membres inférieurs (avec M. P. HARVIER), *Société Médicale des Hôpitaux*, 24 avril 1925, p. 599.
- 13° Un nouveau cas de cancer double du tube digestif (avec M. R. HUGUENIN), *Société anatomique*, janvier-mai 1925, p. 31.
- 14° Accidents nerveux, osseux et articulaires chez un ancien syphilitique. Relations des différentes manifestations morbides entre elles (avec M. KAPLAN) *Société Médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1926.
- 15° Communications interauriculaires multiples (persistance du trou de Botal ; état « grillagé » de la cloison interauriculaire), s'étant traduites cliniquement par un souffle systolique du 3^e espace intercostal gauche (avec MM. Maurice VILLARET, J. CHAUVEAU), *Société Médicale des Hôpitaux*, 11 mars 1926.
- 16° Retentissement œsophagien et duodénal d'un cancer gastrique sous-cardiaque à forme hémorragique et anémique (avec MM. P. Le NOIR et D. MA-MOUL), *Société Médicale des Hôpitaux*, 7 mai 1926.
- 17° Purpura rhumatoïde pré tuberculeux (avec MM. P. CARNOT et E. LIBERT), *Société Médicale des Hôpitaux*, 30 avril 1926.
- 18° Etude comparative des pigments, des sels biliaires et de la cholestérine dans un cas de fistule du cho-

- lédogue (avec MM. CHABROL et Henri BÉNARD), *Société Médicale des Hôpitaux*, 11 juin 1926.
- 19° **Néphrotypus à forme hématurique** (avec MM. P. CARNOT et E. LIBERT), *Paris Médical*, 1926.
- 20° **Crises hypertensives paroxystiques au cours d'un lymphosarcome du médiastin supérieur** (avec MM. Maurice VILLARET, S. BLOCH et B. J. LAPPAS), *Société Médicale des Hôpitaux*, 9 juillet 1926, p. 1215.
- 21° **Action de l'acétylcholine sur la tension artérielle (étude expérimentale à propos d'une tumeur englobant le pneumogastrique droit)** avec MM. Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON), *Société Médicale des Hôpitaux*, 30 juillet 1926.
- 22° **A propos d'un nouveau cas de sclérose intracérébrale centrolobaire et symétrique. Rapports de cette affection avec l'encéphalite périaxile diffuse; fréquence de cas non évolutifs et de séquelle; possibilité de cas frustes** (avec MM. Ch. FOIX, BARUK et Julien MARIE), *Société Neurologique*, 27 mai 1925, in *Revue Neurologique*, p. 930.
- 23° **Zona ophtalmique et syndrome oculo-sympathique. Valeur de l'épreuve des collyres** (avec M. P. JACQUET), *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 novembre 1926.
- 24° **Un nouveau cas d'hémichoréoathétose d'origine thalamique** (avec M. Ch. FOIX), *Société de Neurologie*, 2 décembre 1926.
- 25° **A propos de trois cas de sclérose en plaques à début vestibulaire** (avec M. Ch. FOIX), *Revue d'oto-neuro-oculistique* (sous presse).
- 26° **La réaction de Pettenkoffer.** *Revue Médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate* (sous presse).
- 27° **Hypertension artérielle et pneumogastrique** (avec MM. Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON), *Journal médical français*, 1927 (sous presse).

28^a **Néphrite parapneumonique à forme hématurique**
(avec M. E. LIBERT), *Paris Médical* 1927 (sous presse).

29^a **Sympathique et glandes endocrines.** Tome IX du
Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appli-
quée (Collection SERGENT, RIBADEAU-DUMAS, BABONNEIX)
2^a édition. Paris 1927, chez MALOINE (en collaboration
avec M. P. HARVIER).

30^a Collaboration au *Paris Médical*.

INTRODUCTION

L'étude des sels biliaires touche à trop de problèmes d'ordre chimique, physiologique et pathologique pour n'avoir pas, depuis longtemps, sollicité le zèle des chercheurs et fourni la matière de très nombreux travaux. Et pourtant, que de points restent encore obscurs ! L'origine de ces substances, leur lieu de formation, leur parenté avec la cholestérine, leur métabolisme à l'état normal ou pathologique, constituent autant de sujets toujours à l'étude.

Ce mémoire n'a pas dessein d'envisager l'ensemble des questions qui se posent à propos des sels biliaires. Aussi bien certains problèmes purement chimiques échapperaient-ils à notre compétence. Nous exposerons simplement les recherches que nous avons pu faire sur ces corps dans le domaine physio-clinique.

Et tout d'abord, devant la multiplicité des procédés de caractérisation et devant les innombrables discussions dont ils furent la source, nous avons tenu à nous faire une religion personnelle sur les principaux d'entre eux, sur leur degré de sensibilité et leur valeur dans les différents milieux : solutions pures d'une part, liquides

biologiques complexes (bile, urines, sang) d'autre part.

Ces points précisés, nous nous sommes attaché à rechercher les sels biliaires chez différents malades qu'il nous a été donné d'observer, durant notre internat, dans les services de MM. ACHARD et CARNOT.

Nous avons fait porter notre étude essentiellement sur les ictères, et, secondairement, sur quelques cas où il n'y avait pas jaunisse, mais où l'on pouvait soupçonner un trouble des fonctions biliaires, soit du fait d'une affection hépatique, soit en raison d'une maladie générale capable de retentir sur le foie.

Nous avons ainsi été amené à constater, dans les ictères par rétention, la pauvreté du sérum sanguin en glyco-taurocholates, pauvreté qui fait contraste avec sa richesse en pigments. Puis des dosages comparatifs dans les urines et dans la bile duodénale nous ont confirmé la discordance qui existe entre le métabolisme des sels et celui des pigments. Ces résultats nous ont conduit à rechercher les raisons de cette dissociation et les arguments qu'on pourrait en tirer pour la pathogénie des rétentions biliaires.

Enfin, la faible quantité des sels biliaires retenus nous a incité à reprendre l'étude expérimentale de leur action physio-pathologique. Notamment, il nous a semblé intéressant de vérifier les données classiques sur leur rôle bradycardisant.

Telles seront les trois parties de cette étude.

Dans une première, nous ferons une analyse critique des méthodes de caractérisation, et nous préciserons la valeur de ces procédés d'identification et de dosage,

d'abord sur des solutions pures, puis sur les milieux biologiques complexes où le clinicien doit les appliquer.

Dans une seconde partie nous étudierons les sels biliaires à l'état physiologique et pathologique.

Enfin, dans un troisième chapitre, nous exposerons nos recherches expérimentales concernant l'action bradycardisante des glycothaurocholates.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre respectueuse gratitude aux maîtres qui furent nos guides. Nous avons pu recueillir les éléments de ce travail dans les services et les laboratoires des professeurs ACHARD et CARNOT. Ce nous est un devoir très doux que de leur en faire hommage et de redire à cette place tout ce que nous leur devons.

Nous ne saurions non plus oublier le docteur HENRI BÉNARD dont l'affectueuse sympathie nous suit depuis longtemps déjà, et dont les conseils et l'aide technique nous furent si précieux...

CHAPITRE I

LES PROCÉDÉS DE CARACTÉRISATION DES SELS BILIAIRES. LEUR VALEUR ET LEUR SENSIBILITÉ DANS LES DIFFÉRENTS MILIEUX.

La recherche des sels biliaires se heurte, en clinique, à d'importantes difficultés d'ordre technique.

Tantôt, en effet, les réactions employées manquent de spécificité, tantôt de sensibilité. Car, s'il est relativement facile de mettre en évidence et même de doser les sels biliaires en solution pure (telle qu'on peut l'obtenir au laboratoire), ou en solution riche (comme l'est la bile ou le liquide duodénal), il n'en va plus de même dans les milieux complexes que constituent l'urine pathologique ou le sérum sanguin. Comme nous le verrons, les sels biliaires n'y sont qu'en proportion relativement faible. De plus, il est alors délicat de les isoler des complexes chimiques au milieu desquels ils se trouvent. Tous ces corps « parasites » altèrent grandement la pureté des réactions ou diminuent leur sensibilité dans de notables proportions. Et nous indiquerons à leur place, le rôle perturbateur du chlorure de sodium, celui des matières colorées, des lipoides, des substances de désintégration des albuminoïdes.

C'est dire qu'il faut, dans cette analyse critique des méthodes de caractérisation, envisager deux ordres de faits :

a) Les solutions pures, où les techniques peuvent être étudiées en elles-mêmes ;

b) Les milieux biologiques complexes où les causes d'erreur sont grandes. Il convient donc de préciser là, et l'indication particulière de chaque technique et son degré de sensibilité.

Pratiquement, tous les procédés d'identification se ramènent à trois :

1° LES MÉTHODES PONDÉRALES ;

2° LES MÉTHODES COLORIMÉTRIQUES CHIMIQUES qui, la plupart, dérivent de la réaction de Pettenkoffer plus ou moins modifiée dans ses détails d'exécution. Nous dirons notamment toute l'importance du *contrôle spectroscopique* ;

3° LES MÉTHODES PHYSIQUES qui se fondent sur la propriété qu'ont les sels biliaries d'abaisser la tension superficielle des liquides dans lesquels ils sont en solution : la stalagmométrie, la réaction de Hay sont les variantes les plus usuelles de ces procédés physiques.

Nous n'avons pas l'intention d'établir le catalogue fastidieux des multiples réactions proposées. Nous retiendrons simplement celles que nous avons étudiées en indiquant les résultats qu'elles donnent :

1° Sur les solutions pures ;

2° Sur les liquides biologiques : bile et liquide duodénal, urines, sérum sanguin.

I. — LES TECHNIQUES EN ELLES-MÊMES LEUR APPLICATION AUX SOLUTIONS PURES

A) Méthodes pondérales

En solution pure les méthodes pondérales n'ont guère qu'un intérêt théorique.

Elles permettent de séparer les glycotaurocholates des taurocholates en se fondant sur ce double fait :

D'une part que l'acide glycocholique est peu soluble dans l'eau, et d'autre part que les glycocholates d'alcalis sont précipités par l'acétate neutre de plomb, tandis que les taurocholates sont seulement précipités par le sous-acétate.

Pratiquement, ces méthodes, qui ont trouvé une intéressante application industrielle, ne sont utilisées que pour extraire de la bile les sels qu'elle contient. Nous les réservons donc au chapitre où nous étudierons le dosage des glycotaurocholates dans la bile.

B) La réaction de Pettenkoffer. Son contrôle spectroscopique

La réaction de Pettenkoffer est fondée sur la propriété qu'a le noyau cholalique de donner une *teinte rouge*

pourpre sous l'action combinée de l'acide sulfurique et du sucre de canne.

Depuis la première technique proposée par Pettenkoffer, de nombreuses modifications ont été introduites dans cette réaction : Mylius établit que le saccharose n'intervenait que par la mise en liberté d'une petite quantité de furfurol. Neukomm précisa les conditions optima de température, en montrant qu'il y avait gros intérêt à éviter l'action trop brutale de l'acide sulfurique pur qui risque de noircir le milieu et de le porter à une température trop élevée.

Après différents essais que nous n'indiquons pas ici, nous nous sommes arrêté à la technique suivante, que l'on peut pratiquer par exemple en partant d'une solution faible d'un sel biliaire dans l'eau (solution à 1 pour 1000).

1 centim. cube de cette solution est évaporé à sec dans une capsule au bain-marie ; le résidu est redissous en s'aidant d'un agitateur dans 5 cent. cubes d'acide sulfurique préalablement dilué de son volume d'eau et refroidi. On ajoute une goutte d'une solution aqueuse de furfurol à 1 pour 100. Le mélange est alors versé dans un tube à essai et porté au bain-marie à 65° pendant 5 minutes. Au bout de ce temps le contenu du tube a pris une teinte rose-orange ou rouge-grenat suivant les quantités de sels biliaires mises en jeu dans la réaction.

La réaction de Pettenkoffer est extrêmement sensible. Effectuée sur des produits purs, elle permet de déceler

des traces de glycocholate ou de taurocholate de soude de l'ordre du 1/50^e de milligramme.

Malheureusement, à elle comme à toutes les réactions colorées, on peut reprocher le manque de spécificité. De fait, nombreuses sont les substances qui donnent une teinte analogue à celle des sels biliaries. Udransky n'en comptait pas moins de 78, parmi lesquelles des alcools et des lipoides.

Cette réaction de Pettenkoffer n'aurait donc qu'une valeur très relative si le CONTRÔLE SPECTROSCOPIQUE n'était capable de lui restituer une grande partie de sa spécificité. La teinte fournie par les sels biliaries présente, en effet, un spectre caractéristique.

Classiquement on décrit à ce spectre plusieurs bandes d'absorption. En réalité, en opérant comme nous le dirons, on n'observe jamais *qu'une seule bande à cheval sur λ 515*. Cette bande présente un bord gauche assez franc et relativement fixe. Son bord droit au contraire est plus estompé. Il tend à reculer vers la droite pour les concentrations plus fortes en sels biliaries, et va se fondre alors dans l'absorption des zones les plus réfrangibles du spectre.

Quelle technique permet de l'obtenir dans les meilleures conditions ?

On verse dans un tube à essai de 1 cm. 1/2 de diamètre le liquide coloré obtenu par le procédé que nous avons décrit et on porte le tout devant un spectroscope à main. Si la bande est diffuse, confondue sur la droite avec l'absorption des parties droites du spectre, on dilue par tâtonnement le contenu du tube avec de l'acide

sulfurique pur, préalablement étendu de son volume d'eau distillée (1).

Voici, à titre d'exemple, le compte-rendu détaillé d'un de nos essais, choisi parmi plusieurs :

1 cc d'une solution de glycocholate de soude à 1/100 est évaporé au bain-marie dans une capsule.

Le résidu est repris par 5 cc d'acide sulfurique à 1/2. On ajoute 1 goutte de furfurol à 1/50. Le tout est chauffé 4 minutes au bain-marie à 70° puis refroidi.

On obtient ainsi une coloration rose grenat.

Au spectroscope se voit une très, très large bande entre 520 et 450, se confondant sur la droite avec l'absorption de la partie droite du spectre.

Cette réaction colorée est diluée 4 fois par SO^4H^2 à 1/2. La bande se rétrécit et devient plus nette. Elle est comprise entre 520 et 500, beaucoup mieux délimitée sur la gauche que sur la droite.

Diluée 10 fois par SO^4H^2 à 1/2, la réaction donne une très belle bande à cheval sur 515, entre 522 et 508 (Tube de verre de 16 mm. de diamètre ; spectroscope à vision directe non collimaté).

Nous avons cherché si l'on obtenait encore la bande spectroscopique en diluant non plus avec de l'acide sulfurique mais avec de l'acide acétique glacial, et dans l'expérience que nous rapportons ci-dessus, nous avons constaté qu'en diluant la réaction colorée au 1/4 de son

(1) Ce degré de dilution de l'acide doit être exactement obtenu. Car l'eau distillée en excès fait disparaître la coloration, qui reparaît au contraire par addition d'une quantité suffisante d'acide sulfurique,

volume, il persistait une bande très nettement appréciable, à cheval sur λ 515.

Un dernier point restait à établir : le contrôle spectroscopique diminue-t-il grandement la sensibilité de la réaction de Pettenkoffer.

Par des dilutions successives nous avons précisé le taux limite de la visibilité spectroscopique (en partant de solutions pures). Nous pouvons conclure que la technique suivie décèle environ 1/10^e de milligramme de sels biliaires pour 1000 (la réaction colorée simple met en évidence 1/50^e de milligramme). Cette diminution de sensibilité compte peu au regard de la spécificité pratique que le contrôle spectroscopique confère à la réaction de Pettenkoffer. On ne saurait donc trop répéter que *toute réaction de Pettenkoffer doit être contrôlée au spectroscope*. Dans toutes nos recherches nous nous sommes imposé la règle stricte de *ne tenir pour positives que les réactions présentant au spectroscope la bande d'absorption caractéristique*.

La réaction de Pettenkoffer comporte plusieurs variantes.

Le saccharose ou le furfurol peuvent être remplacés par la *vaniline*. On opère alors comme précédemment, mais en ajoutant au milieu, à la place de saccharose ou de furfurol, dix gouttes d'une solution de vaniline à 1/100. La teinte obtenue après chauffage au bain-marie est d'un rose plus pur et un peu plus intense qu'avec le furfurol. Malheureusement elle ne montre au spectroscope qu'une absorption graduellement décroissante de la droite vers la gauche, sans discontinuité et sans

bande comme la réaction typique. La vaniline ne peut donc être utilisée qu'avec des solutions de sels biliaires pures ou très purifiées.

Il existe encore bien d'autres modifications de la réaction originale. C'est ainsi que l'on peut remplacer le saccharose, le furfurol ou la vaniline par la *rhamnose*. C'est ainsi également que l'on peut substituer à l'acide sulfurique, l'*acide phosphorique*.

Cette dernière méthode a été notamment employée par MM. E. Herzfeld et A. Haemmerli. Voici la technique qu'ils conseillent et que nous empruntons à la thèse d'Amalie Jacobsohn :

Dans une série de tubes à hémolyse on verse 1 cc. d'une solution de sels biliaires convenablement diluée pour que le 1^{er} tube contienne : 1 milligramme de sels biliaires ; le 2^e 0 mmgr. 5 ; le 3^e 0 mmgr. 25, etc...

Dans chaque tube on ajoute 0 cc. 5 d'une solution de furfurol à 1 % dans l'alcool absolu, puis 2 cc. d'acide phosphorique à 84 %.

On porte ensuite tous les tubes pendant 5 à 6 minutes dans l'eau bouillante. La réaction vire alors au bleu quand elle est très fortement positive, au vert quand elle l'est un peu moins. Voici d'ailleurs l'échelle colorimétrique obtenue :

Tubes	teneur en sels biliaires	couleur
1	0 mmgr. 0625	vert faible
2	0,125	vert
3	0,25	vert-bleu
4	0,50	bleu-vert
5	1	bleu

La sensibilité de cette réaction, d'après MM. Herzfeld et Haemmerli est de 1/40.000

Nous avons nous-même repris cette réaction à l'acide phosphorique et nous avons effectivement obtenu les teintes indiquées par les auteurs zurichois. Mais cette méthode est passible du même reproche que le procédé à la vaniline : elle ne donne pas de bande spectroscopique et si la teinte obtenue constitue un test de caractérisation suffisant pour les sels biliaries en solution pure ou très purifiée, il n'en saurait aller de même dans les milieux pathologiques complexes tels que l'urine ou le sérum sanguin.

En résumé la réaction de Pettenkoffer pratiquée sur solutions pures est positive à partir de 1/50 de milligramme si l'on s'en tient à la simple réaction colorimétrique. La bande spectroscopique est nettement obtenue avec 1/10 de milligramme de sels biliaries pour 1000. Mais l'accroissement de spécificité que le contrôle spectroscopique confère à la réaction de Pettenkoffer nous en semble constituer le complément indispensable.

C) Procédés physiques fondés sur l'abaissement de la tension superficielle

Un dernier procédé de recherche des sels biliaries se fonde sur la propriété qu'ils ont d'abaisser considérablement la tension superficielle de leurs solvants.

On sait que la tension superficielle mesure la force attractive qu'exercent, dans un liquide, les particules de la profondeur sur les particules de la surface.

La tension superficielle étalon est celle de l'eau distillée, conventionnellement fixée à 1000.

Cette tension peut être modifiée, en plus ou en moins, suivant la nature des corps dissous et suivant que ces corps sont uniques ou multiples. Pour ne prendre ici qu'un exemple, nous verrons que le chlorure de sodium ne diminue pas à lui seul la tension superficielle de l'eau distillée. Mais il n'en est pas de même si-on le dissout dans une eau contenant déjà en solution des sels à action dénivellante « directe » comme les sels biliaires.

Nous envisagerons plus loin les causes d'erreur que ces « parasites » introduisent en clinique dans la recherche des sels biliaires.

Nous nous contenterons pour le moment d'étudier, sur des solutions pures, les différents procédés physiques :

- *réaction de Hay* ;
- *tube capillaire* ;
- *compte-gouttes* ;
- *arrachement*.

1° Réaction de Hay. — Découverte et étudiée en 1882 par Mathew Hay, professeur de médecine légale à l'Université d'Aberdeen, publiée en 1886 dans la deuxième édition anglaise de la Physiologie de Landois, cette réaction fut introduite en France en 1901 sous le nom de « réaction de Haycraft » par MM. Frenkel et Cluzet, Chauffard et Gouraud. Mais elle a été surtout reprise par MM. Brulé et Garban, dans leurs recherches sur les rétentions biliaires légères et les ictères dissociés.

La réaction de Hay se pratique en saupoudrant de fleur de soufre, loin des parois du verre, la surface

d'un liquide renfermant des corps tensio-actifs. Au lieu d'être maintenue par les forces capillaires, la fleur de soufre tombe au fond du vase dès que la tension s'abaisse au dessous de 850.

Ainsi pratiquée, la réaction de Hay a présenté une sensibilité différente entre les mains des différents auteurs (1).

Dès maintenant nous signalerons quelques causes d'erreur susceptibles de fausser les résultats fournis par la réaction de Hay.

Tout d'abord la *fleur de soufre doit être très sèche*. On se méfiera des échantillons présentant des grumeaux. Au besoin on fera préalablement sécher la fleur de soufre à l'étuve.

Mais il y a plus : la réponse peut être *variable suivant la qualité de fleur de soufre* employée. Sabatini et Bruni s'étant procuré dans le commerce six espèces diverses de fleur de soufre, ont constaté, sur la même urine, des résultats différents suivant la variété dont ils usaient.

Nous-même avons trouvé des résultats discordants avec 2 échantillons de fleur de soufre : avec l'un la réaction avait une sensibilité beaucoup plus grande

(1) 1/4.000 pour Lyon Caen ;

1/10.000 pour Létienne ;

1/20 à 40.000 pour Chauffard et Gouraud ;

1/100.000 pour Garban (réaction observée à la chambre noire et sous un éclairage intense).

Pour Cluzet la réaction ne serait nette qu'au cas où la tension superficielle du liquide à examiner est au-dessous de 50 dynes par centimètre.

qu'avec l'autre, et sur le même échantillon d'urine, nous avons vu l'un tomber au fond du verre et l'autre surnager.

En clinique d'ailleurs cette réaction n'est guère employée que sur les urines. Nous réservons donc son étude plus détaillée au chapitre où nous envisagerons la recherche des sels biliaires dans les urines.

2° **Le tube capillaire.** — La tension superficielle d'un liquide est proportionnelle à sa hauteur d'ascension dans le tube capillaire, à sa force capillaire, à sa force ascensionnelle (Gradenwitz-Sentis). On conçoit donc qu'en partant de solutions pures, et en usant d'un tube capillaire préalablement gradué, il soit possible de déceler les sels biliaires et même de mesurer leur concentration. Nous ne pouvons dès maintenant apporter de chiffres précis. Mais nous nous proposons d'établir ultérieurement cette échelle.

3° **Le compte-gouttes de Duclaux.** — La méthode du compte-gouttes se fonde sur les lois de Tate ; le poids de la goutte qui s'écoule d'un tube est proportionnel au poids du liquide qui serait soulevé dans ce tube par l'action capillaire.

S'il est délicat et long de peser, comme le faisaient Guye et Perrot, le poids des gouttes, en les recueillant dans un récipient taré d'avance, il est, par contre, beaucoup plus simple et plus rapide de compter le nombre de gouttes qui s'écoulent pour un volume fixé. Car ce nombre contrôlé pour un volume déterminé de différents liquides, est inversement proportionnel à la tension superficielle de ces liquides.

En pratique, on emploie pour cette détermination le compte-gouttes de Duclaux, qui donne 100 gouttes pour 5 cc. d'eau distillée. Si l'on veut opérer avec exactitude, les détails techniques ont une grande importance ; on munit l'extrémité d'une pipette Duclaux d'un tube de caoutchouc, terminé lui-même par un tube en verre de même diamètre. La pipette est fixée bien verticale sur un pied. On vérifie l'étalonnage de l'instrument qui donne souvent avec l'eau distillée quelques gouttes en plus ou en moins des 100 gouttes, chiffre normal.

On lave la pipette avec le liquide à examiner. Solution pure de sels biliaires dans le cas que nous supposons. Puis on aspire celui-ci jusqu'au trait de repère supérieur. On règle alors le débit soit avec le doigt soit avec une pince de Moore placée sur le caoutchouc, de telle façon que l'écoulement se fasse à une vitesse régulière (1 goutte environ par seconde).

Le chiffre de la tension superficielle (T_u) sera donné par la formule suivante :

$$T_u = 1000 \times \frac{A}{N} \times D,$$

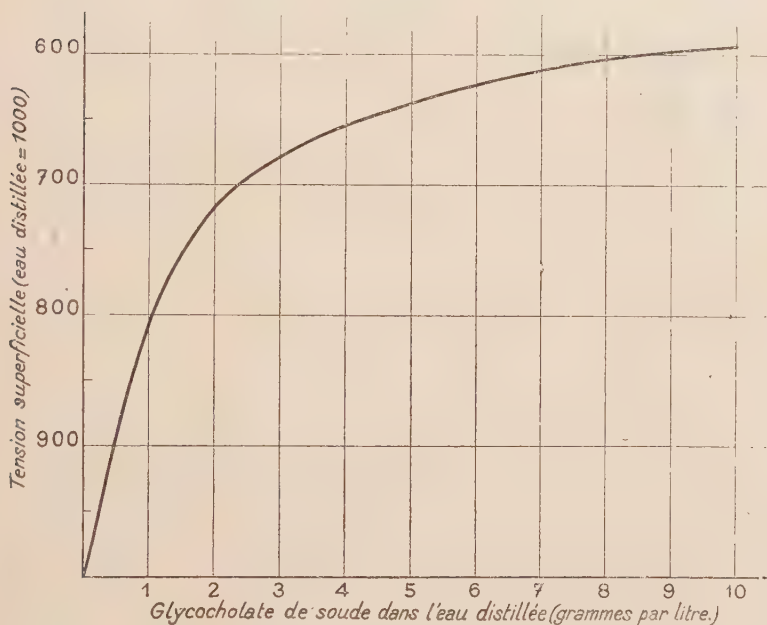
où : A = nombre de gouttes donné par l'eau distillée ;

N = nombre de gouttes fourni par la solution de sels biliaires ;

D = la densité de la solution envisagée.

Pour rapporter cette tension superficielle à la teneur de la solution en glycocholate il suffit de se reporter à notre graphique n° 1.

Nous avons porté en ordonnée le chiffre des tensions superficielles et en abscisse la quantité de glycocholate par litre d'eau distillée. Chaque point de la courbe permet immédiatement de doser le glycocholate en fonction de la tension superficielle.



GRAPHIQUE N° 1

Tension superficielle de solutions de glycocholate de soude dans l'eau distillée.

Cette courbe montre en outre que la tension superficielle de l'eau s'abaisse rapidement dès que cette eau renferme du glycocholate : 1 gr. de ce sel fait baisser la tension de 1000 à 800.

Mais des concentrations croissantes de glycocholate sont loin d'avoir sur la tension un effet aussi marqué. 9 gr. de ce sel sont nécessaires pour que la tension tombe de 800 à 600.

C'est dire que la méthode stalagmométrique sera précise pour toutes les quantités de glycocholate ne dépassant pas 2 à 3 grammes par litre (partie presque verticale de la courbe). Les causes d'erreur augmenteront au fur et à mesure que l'on se rapprochera de la partie horizontale de la courbe. Des erreurs de quelques gouttes dans la mesure stalagmométrique pourront se traduire par des différences de 2 à 3 grammes dans le dosage du glycocholate.

Notre graphique n° 3 (page 40) permet le même dosage pour ce qui est du taurocholate.

4° Procédé de l'arrachement. — Lecomte du Noüy a proposé un procédé fondé sur ce fait qu'un fil métallique posé sur la surface d'un liquide, lui adhère et qu'il faut, pour l'en arracher, une force variable avec la tension superficielle du liquide.

L'appareil employé, est un anneau de platine suspendu par un fil et mis au contact du liquide. Le fil est attaché à un ressort d'où part un levier mobile le long d'une échelle graduée. Il est facile de lire à quel degré de tension l'anneau est arraché de la surface du liquide.

Un autre dispositif a été employé par Brinkmann et Van Damm. L'anneau de platine est suspendu au crochet de la microbalance de torsion dont on use pour le

dosage du sucre sanguin par le procédé de Bang. Une vis micrométrique amène au contact de l'anneau la capsule contenant le liquide à examiner. On exerce sur le levier de pesée une traction suffisante pour arracher l'anneau. On lit le poids auquel correspond la position du levier. Ce poids, soustrait de celui de l'anneau encore mouillé, mesure la force exercée.

Il suffit de refaire la même opération avec de l'eau distillée, et l'on a, en dynes, la mesure de la tension superficielle donnée par la formule :

$$\frac{73 \times P}{P'}$$

où : 73 mesure en dynes la tension superficielle de l'eau ;

P : la tension d'arrachement pour le liquide à examiner ;

P' celle pour l'eau.

Cette méthode présente d'incontestables avantages : elle permet d'opérer sur une quantité minime de liquide ; la densité de la solution intervient peu ; on peut pratiquement négliger les corrections dues à la température ; enfin il est possible de flamber l'anneau en platine et de nettoyer facilement les récipients employés.

Tout récemment encore, le procédé a pourtant été perfectionné par M. Goiffon. Une lame rectangulaire plongée suivant son bord dans un liquide subit l'action de deux forces opposées : la poussée d'Archimède (qui diminue son poids apparent), et une attraction propor-

tionnelle à la tension superficielle du liquide et à la longueur de sa ligne de contact avec lui. Cette seconde force augmente le poids apparent de la lame. Il suffit de la mesurer pour connaître la tension superficielle du liquide. Quant à la poussée d'Archimède, qui risquerait de fausser la mesure, on peut la rendre négligeable en employant une lame de platine mince, dont le volume est insignifiant par rapport aux forces mises en jeu.

En pratique, on opère de la façon suivante : « La lame de platine est attachée au fléau de la balance. L'alidade placée au zéro, on lit le poids de la lame. On monte le liquide à examiner au contact de la lame. On manœuvre le levier de pesée et on règle la hauteur de la cuvette de façon à obtenir le zéro à l'alidade, le bord inférieur de la lame étant juste au-dessous de la surface du liquide (le liquide ne doit pas avoir plus de 2 à 3 mm. d'épaisseur). On lit le nouveau poids. Sa différence avec le poids de la lame séchée, donne la valeur de la tension superficielle. Pour la calculer en dynes on mesure, à la même température, et dans les mêmes conditions, le poids fourni par la tension superficielle de l'eau distillée.

Sachant que cette T. S. est de 75 dynes, on a :

$$\frac{X}{75} = \frac{\text{poids liquide}}{\text{poids eau}}$$

Pour effectuer plus commodément cette détermination, M. Goiffon a fait adapter à la microbalance de Jouan un dispositif qui la rend propre aux mesures de

tension superficielle par la méthode de la lame. « Avec cette balance on n'a à manœuvrer que la vis micrométrique d'abaissement et d'élévation de la cuvette contenant le liquide pour assurer une plongée de la lame ne dépassant pas un millimètre. On lit directement par la lunette le poids correspondant ».

Cette méthode présente sur la méthode de l'anneau un avantage. Elle permet de mesurer la tension « statique » si l'on attend que se soit réparé le désordre moléculaire produit par la plongée de l'appareil.

Tels sont les principaux procédés que nous retiendrons pour rechercher et doser les sels biliaires. Nous n'en garderons d'ailleurs que quelques-uns.

Les méthodes pondérales permettent, après cristallisation, de peser avec exactitude chacun des sels biliaires.

La réaction de Pettenkoffer avec contrôle spectroscopique ne permet pas cette différenciation. C'est une réaction du noyau cholalique qui fournit un renseignement global sur les glycochaurocholates, sans offrir la possibilité de reconnaître individuellement chacun de ces deux sels. Ce n'en est pas moins une excellente réaction qui est positive avec 1/10^e de milligramme de sels biliaires pour 1000.

Parmi les procédés fondés sur l'abaissement de la tension superficielle, la *méthode stalagmométrique* nous paraît unir la simplicité d'exécution à une précision suffisante dans ses résultats. Nous la préférons donc à la réaction de Hay, qui répond simplement par plus ou par moins, sans fournir aucun repère objectif dans l'échelle des tensions abaissées.

II. — VALEUR DES TECHNIQUES PRÉCÉDENTES DANS LES DIFFÉRENTS MILIEUX BIOLOGIQUES. LEUR SENSIBILITÉ CLINIQUE

Nous venons de passer en revue, appliqués aux solutions pures, les différents procédés de recherche des sels biliaires.

Il convient maintenant d'étudier ces méthodes de caractérisation, non plus en elles-mêmes, mais dans leur application aux divers milieux où le clinicien peut avoir à déceler les sels biliaires :

BILE ET LIQUIDE DUODÉNAL ;

URINES ;

SÉRUM SANGUIN ;

et accessoirement :

ORGANES ;

FÈCES.

Dans quelle mesure la complexité de leur constitution est-elle susceptible de modifier les conclusions que nous venons de formuler à propos des solutions pures ?

LES MÉTHODES PONDÉRALES, parfaites en soi, ne peuvent s'appliquer qu'à des milieux très riches en sels : pratiquement la bile est le seul qui réalise cette condition.

LES PROCÉDÉS COLORIMÉTRIQUES deviennent d'interprétation particulièrement délicate quand des substances organiques sont capables de donner lieu par elles-mêmes à des réactions colorées qui troublent ou masquent la coloration pure des sels biliaires dissous dans l'eau. Il suffit d'avoir pratiqué, suivant la technique classique, la réaction de Pettenkoffer sur des urines pathologiques foncées, pour se persuader de l'impossibilité où l'on est d'interpréter quoi que ce soit dans ces conditions.

Quant aux MÉTHODES PHYSIQUES elles se heurtent d'emblée à des objections générales.

En effet, il ne s'agit là que de *procédés indirects*, qui ne caractérisent pas les sels biliaires en eux-mêmes, mais qui mesurent simplement l'abaissement de la tension superficielle d'un liquide. Tant que l'on opère en solution pure la réserve que nous formulons ici n'a pas gros intérêt. Mais il n'en sera plus de même quand on aura affaire à des liquides biologiques où les sels biliaires se rencontreront avec de nombreux autres corps.

Or, les sels biliaires ne sont pas les seules substances à posséder cette action dénivellante. Nous verrons plus loin les causes d'erreurs qu'introduisent dans la méthode stalagmométrique ces autres corps ou « stalagmomes ».

Mais nous devons signaler d'abord *l'action dénivellante indirecte du chlorure de sodium* (en raison de sa présence dans tous les liquides biologiques).

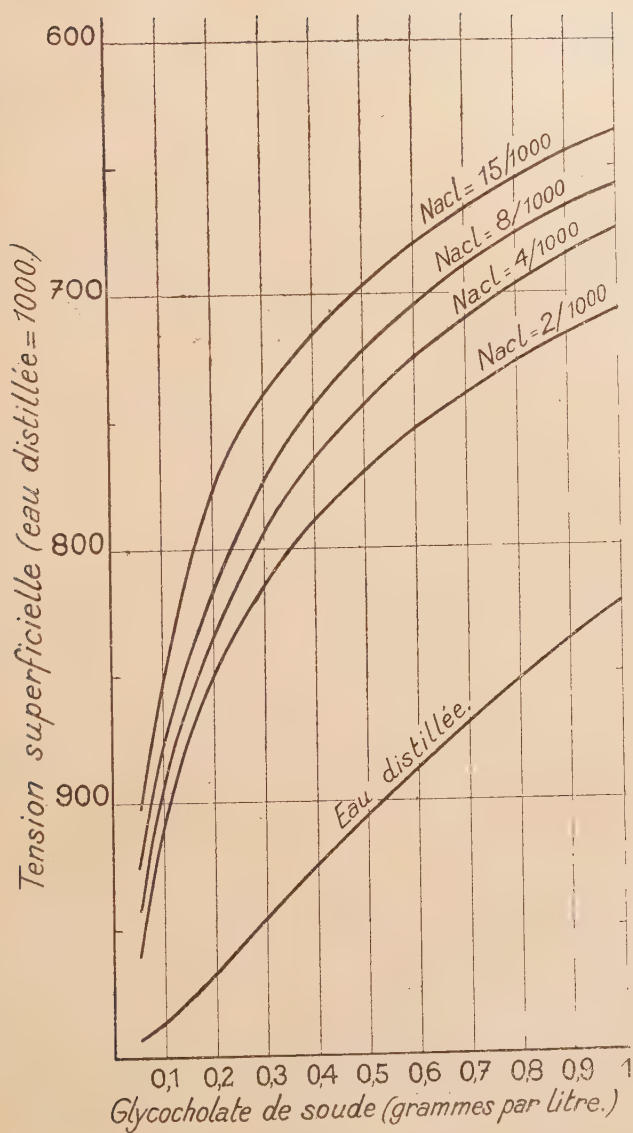
En effet, si l'abaissement de la tension superficielle dépend surtout de la concentration en sels biliaires, elle dépend aussi, pour une part, de la présence de chlorure de sodium dans la solution. Cette action du NaCl est un fait bien connu depuis les travaux de Billard et de Dieulafoy, de Gouget et de Lyon-Caen, et ceux tout récents de E. Doumer. Nous donnons ci-dessous les courbes que nous avons obtenues en mesurant la tension superficielle de solution de glycotaurocholate de soude dans l'eau distillée et dans de l'eau renfermant 2 ‰, 4 ‰, 8 ‰, 15 ‰ de chlorure de sodium (Graphique n° 2).

Nous donnons également la courbe fournie, dans les mêmes conditions, par le taurocholate de soude. (Graphique n° 3).

Ces courbes sont les *courbes standard* auxquelles nous aurons à nous référer chaque fois qu'il s'agira de doser par la méthode stalagmométrique, les sels biliaires en solution chlorurée.

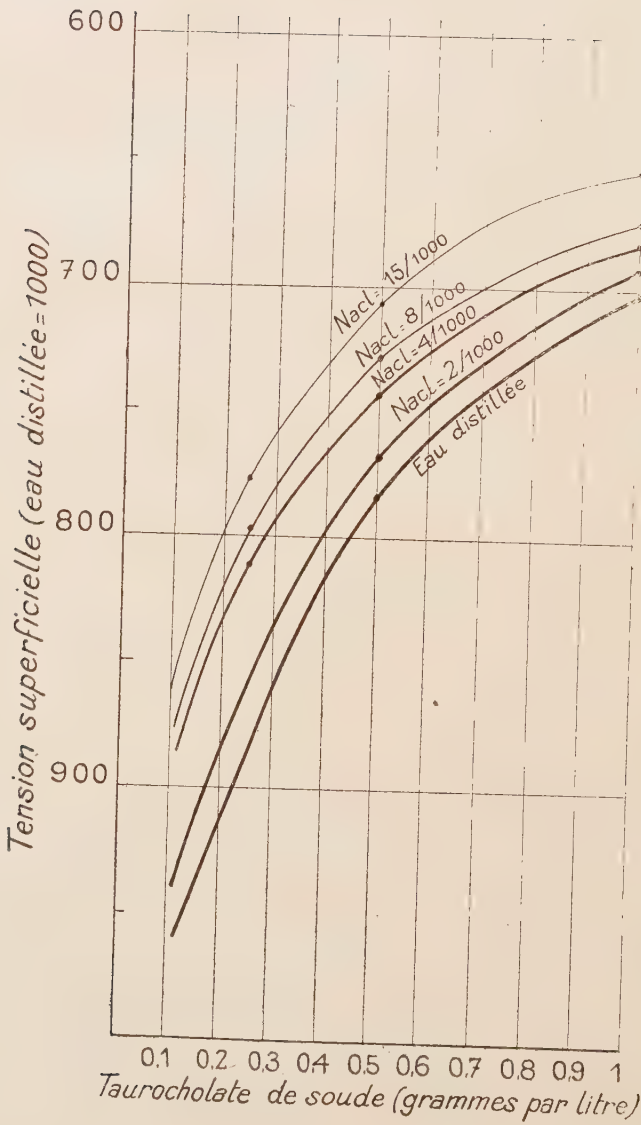
La comparaison de ces deux courbes montre : 1° que le *glycocholate* a, sur la tension superficielle, un pouvoir abaissant un peu plus marqué que le taurocholate ; que cet abaissement est d'autant plus marqué que la solution est plus concentrée en chlorure de sodium.

Si l'on se rapporte, en effet, à notre graphique n° 4, on voit que, pour un même poids (1 gramme) de tauro ou de glycocholate, la tension superficielle est fonction de la concentration chlorurée de la solution. Par exemple, pour une concentration chlorurée à 8 ‰, la tension superficielle est de 638 pour le glyco-



GRAPHIQUE N° 2

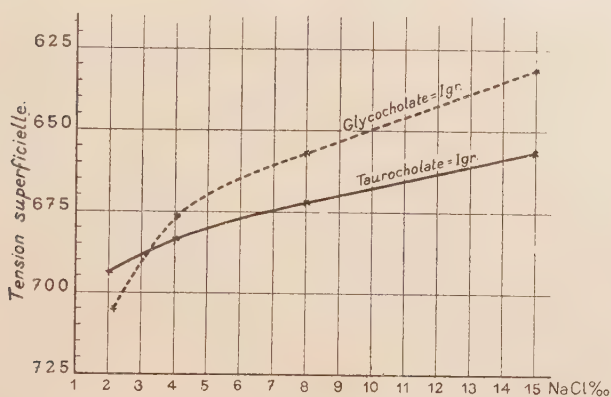
Tension superficielle de solutions de glycocholate de soude dans l'eau distillée et dans des solutions chlorurées à 2, 4, 8 et 15 %.



GRAPHIQUE N° 3

Tension superficielle de solutions de taurocholate de soude dans l'eau distillée, dans des solutions chlorurées à 2, 4, 8 et 15 %.

cholate et de 673 pour le taurocholate ; pour une concentration à 15 ‰ elle devient de 630 pour le glycocholate et de 655 pour le taurocholate.



GRAPHIQUE N° 4

Courbes comparatives du pouvoir dénivellant du glycocholate et du taurocholate de soude en solution chlorurée.

D'autres sels que le chlorure de sodium peuvent être en cause. Nous dirons tout à l'heure l'action dénivellante du sulfate de magnésie au cours du tubage duodénal.

Mais bien d'autres substances sont encore capables d'abaisser la tension superficielle de leurs solvants : il est classique d'attribuer un rôle dénivellant au chloroforme, au salicylate de soude, à l'iodure de potassium, aux balsamiques, aux alcaloïdes, aux peptones, au sang, au pus, à la simple fermentation ammoniacale (1).

(1) Pour M. Brulé cette action dénivellante du chloroforme, du salicylate, de l'iodure a été considérablement exagérée.

Nous verrons plus loin, quand nous étudierons les sels biliaires dans les urines, que MM. Marcel Labbé, E. Doumer et Deglande pensent qu'il existe dans l'urine pathologique des « substances abaissantes non dosées ».

Et ne peut-on pas penser aussi, qu'après la digestion, les substances analogues passent dans l'urine, et témoignent non d'une cholalurie, mais de l'élimination des produits de désassimilation, tels que peptones, polypeptides, acides aminés, acides gras, alcools divers ? On sait d'ailleurs que M. Jean Troisier a montré le passage de substances dénivellantes dans l'urine à la faveur d'une légère insuffisance proteosopexique du foie.

Telles sont, rapidement énumérées, les substances dont l'action dénivellante peut se superposer ou se substituer à celle des sels biliaires.

Mais, à côté de ces corps qui abaissent la tension, il en est d'autres qui l'élèvent :

L'albumine notamment ; nous verrons plus loin son action contre-balancer dans le sérum sanguin celle de sels biliaires, comme l'ont vu tout récemment dans les urines MM. Brulé, Nicaise et Gilbert Dreyfus.

Tous ces faits disent assez les causes d'erreurs qu'entraînent les procédés fondés sur l'abaissement de la tension superficielle, quand on les applique à des liquides biologiques toujours complexes.

Une fois formulées ces objections générales aux différents procédés, il faut envisager pour chaque milieu, leur indication, leur technique, leur sensibilité.

1° Bile et liquide duodénal

Réservée il y a peu de temps encore aux seuls physiologistes, la recherche des sels biliaires dans la bile entre de plus en plus dans le domaine des investigations cliniques. En effet, en dehors de la bile que l'on peut recueillir par *fistule* dans le drainage chirurgical de la vésicule ou du cholédoque, le *tubage d'Einhorn* permet de retirer directement le liquide duodénal.

Dans tous les cas, il s'agit là de liquides très riches en sels biliaires (8 à 10 gr. % chez le sujet normal d'après MM. Chabrol, H. Bénard et Gambillard). C'est dire qu'aucun procédé ne devra se montrer défaillant.

A. Méthodes pondérales. — Les méthodes pondérales trouvent ici leurs seules indications pratiques, de par la richesse en sels biliaires du liquide recueilli.

1° BILE CRISTALLISÉE DE PLATTNER. — Un des plus anciens procédés est celui de la « bile cristallisée de Plattner ».

La bile est additionnée de noir animal (le quart de son poids), puis évaporée au bain-marie. Le résidu est séché, pulvérisé, épuisé par un volume d'alcool absolu bouillant double de celui de la bile (cependant le professeur Roger préfère reprendre le résidu sec avec de l'alcool absolu froid). On filtre. Le filtrat contient les sels biliaires et la cholestérine. On le réduit au bain-marie et on l'additionne d'éther anhydre (trois fois son volume). L'éther entraîne la cholestérine. Les sels biliaires se déposent sous une forme résineuse qui, au

bout de plusieurs jours se transforme en groupes de belles aiguilles soyeuses. On n'a plus qu'à les peser.

2° PROCÉDÉ DE SÉPARATION DES ACIDES BILIAIRES (Hüfner). — La bile est additionnée de son volume d'alcool à 85°. Le mucus, l'albumine, les cellules épithéliales, quelques sels minéraux se séparent. On filtre ; on distille l'alcool dans le vide ; on reprend le résidu par son volume d'éther et on ajoute à la liqueur, en HCl, 5 % du volume primitif de bile.

L'acide glycocholique impur se précipite bientôt. L'éther contient surtout les matières colorantes, la graisse et la cholestérine.

Les cristaux d'acide glycocholique sont essorés à la trompe avec de l'eau glacée qui entraîne l'acide taurocholique. On neutralise la liqueur avec de la soude, on évapore sur du noir au bain-marie et l'on épuise le résidu par de l'alcool.

Après avoir chassé ce dissolvant, on étend d'eau et l'on précipite l'acide taurocholique par le sous-acétate de plomb. On décompose ce précipité en solution alcoolique par de l'H²S. On filtre à chaud ; on évapore l'alcool : l'acide taurocholique cristallise.

Les deux acides séparés sous forme cristallisée peuvent alors être pesés.

On ne peut reprocher à ces méthodes pondérales que leur longueur et leurs difficultés techniques, qui les empêchent d'être des procédés vraiment cliniques.

B. Réaction de Pettenkoffer. — La réaction de Pettenkoffer est, elle aussi, d'une grande netteté. On la met fa-

cilement en évidence après avoir dilué le liquide 100 et 200 fois. Et, grâce à ces dilutions successives, on pourrait jeter les bases d'un dosage par « réaction limite » que viendrait contrôler l'examen spectroscopique.

C. Mesure de la tension superficielle. — Trois procédés sont applicables :

a) PROCÉDÉ DE CARNOT ET MAUBAN. — MM. Carnot et Mauban, après dilutions successives du liquide biliaire, ont cherché à quel taux de dilution la fleur de soufre dont on saupoudre la surface y reste et ne tombe plus. Cette limite est d'environ 50 dynes.

Comme on le voit, c'est une application de la réaction de Hay à la bile.

Ce procédé est plutôt qualitatif que quantitatif, il permet surtout de comparer des biles entre elles, et du fait de la fleur de soufre, il est passible des mêmes réserves que nous avons formulées plus haut à propos de la réaction de Hay (page 41).

b) MÉTHODE STALAGMOMÉTRIQUE. — En fait, l'abondance même des sels biliaires, leur pureté relative, du moins leur grande prédominance permettent en clinique de recourir simplement à la *méthode stalagmométrique*, qui offre ici de sérieuses garanties, à condition d'observer certaines précautions.

Tout d'abord, le liquide biliaire ou duodénal doit être *prélevé directement sans sulfate de magnésie*. Gambillard, en effet, a montré dans sa thèse combien l'addition de quantités même minimales de sulfate de magnésie fausse les résultats : un échantillon de bile dilué à 1 pour 40

donnait 122 gouttes à la stalagmométrie au Duclaux ; en y ajoutant seulement 1 goutte de sulfate de magnésie à 25 % on obtenait 133 gouttes.

Donc, prélevé directement, et *pur*, le *liquide sera dilué* 10, 15, 20 fois ou davantage, de façon à donner au compte-gouttes de Duclaux un chiffre voisin de 120 gouttes pour 5 cc. (correspondant environ à 1 gramme de glycocholate de soude par litre). Employé pur, en effet, le liquide duodénal donnerait un chiffre de l'ordre de 160 ou 180 gouttes aux 5 cc., c'est-à-dire une tension superficielle comprise environ entre 620 et 350. Or, pour ces valeurs, la courbe représentative des tensions superficielles est presque horizontale, comme le montre notre graphique n° 1. De faibles écarts dans le nombre des gouttes correspondent, dans cette zone, comme nous l'avons dit plus haut (page 32) à des différences très grandes dans la teneur en sels biliaires, d'où la nécessité d'une dilution convenable qui ramène la dénivellation dans la portion franchement ascendante de la courbe des tensions.

La dilution présente, en outre, un autre avantage : grâce à elle se trouve annulée d'une façon à peu près complète, l'influence des dénivellants parasites, directs ou indirects, qui peuvent se trouver mêlés aux sels biliaires dans le contenu duodénal.

En effet, les glycotaurocholates sont là en si forte proportion qu'une dilution au 1/10, au 1/15, ou au 1/20 les laisse encore abondants devant des traces infinitésimales de parasites » désormais sans action dénivellante appréciable.

La méthode stalagmométrique permet de doser très rapidement les sels biliaires dans le liquide duodéal. En se reportant à la courbe que nous avons établie avec des dilutions connues de glycocholate de soude dans l'eau distillée et où les tensions superficielles sont portées en abscisse, on n'a qu'à lire sur l'ordonnée correspondante la teneur en glycocholate par litre qu'il suffit de multiplier par le taux de la dilution employée (Cf. graphiques n° 2 et 3, pages 39 et 40).

Bien entendu, malgré toutes ces conditions favorables et tous ces artifices, la méthode stalagmométrique appliquée au liquide duodéal n'offre pas la rigueur absolue d'une détermination pondérale. Elle reste troublée, en particulier, par les variations dans la teneur respective en glycocholate et en taurocholate. Elle donne néanmoins une approximation suffisante, surtout quand il s'agit de comparer entre eux différents échantillons de bile ou de liquide duodéal.

Mais les indications fournies par l'analyse du liquide duodéal ne portent que sur des échantillons parcellaires (étant donné l'impossibilité dans laquelle nous sommes de recueillir par la sonde d'Einhorn la totalité de la sécrétion biliaire).

Nous pensons dans ces conditions, qu'il convient de toujours comparer le chiffre des sels biliaires à celui des autres éléments du liquide duodéal : pigments ou cholestérine. Nous verrons notamment tout l'intérêt qui peut s'attacher aux variations pathologiques du rapport

$\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ (ou *indice biliaire* de MM. Chabrol et H. Bénard).

Normalement ce rapport s'exprime par un chiffre compris entre 30 et 40.

c) MÉTHODE DE L'ARRACHEMENT. — En opérant sur des liquides biliaires dilués à 1 % M. Goiffon a obtenu les résultats suivants par le procédé de l'anneau : « La tension superficielle la plus faible que nous ayons observée est de 34 dynes 02 dans une bile B ; le chiffre le plus élevé, pour un liquide à peine teinté de jaune est de 52 dynes 92. La moyenne semble évoluer autour de 37 à 40 dynes ».

Par le procédé de la lame, en comparant les courbes de dilution des biles en fonction de leur tension superficielle, le même auteur a pensé obtenir des renseignements, non seulement sur la *quantité* des corps tensioactifs, mais encore sur leur *qualité*.

En effet, l'angle que fait la courbe, à son origine, avec l'axe des ordonnées, mesure la concentration de la solution. Par contre, l'asymptote de cette courbe dépend de la nature du corps dissous.

Deux parties de la courbe sont donc particulièrement intéressantes : la partie originelle « *index de concentration* » ; la partie terminale, « *index de qualité* ».

Or cette « qualité » assez constante dans les échantillons de bile d'un même individu, se montre au contraire variable d'un sujet à l'autre. Devant cette variation dans la qualité des substances abaissantes, M. Goiffon a proposé d'établir le rapport entre la tension superficielle d'une dilution de bile à un taux choisi empiriquement (1/1000 par exemple) et celle de l'asymptote.

Nous avons dit plus haut que nous préférons nous rapporter au rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ après détermination stadiagmométrique de la quantité de sels biliaires.

2° Les urines

La recherche des sels biliaires dans les urines se présente dans des conditions bien différentes.

Nous verrons que les glycotaurocholates y sont toujours en quantité insuffisante pour être dosés par les méthodes pondérales. A l'opposé, les corps parasites s'y trouvent nombreux : des substances multiples colorées par elles-mêmes ou par la teinte des réactions qu'elles donnent risquent de masquer la réaction colorimétrique des sels biliaires. Quant à la tension superficielle, elle est influencée indirectement par le chlorure de sodium et directement par toute une série de corps qui s'éliminent par l'urine et dont nous avons, plus haut, énuméré les principaux.

Nous ne nous arrêterons pas aux méthodes pondérales et nous envisagerons, sous les réserves qui précèdent et sur lesquelles nous reviendrons, la réaction de Pettenkoffer, et les procédés physiques.

A. Réaction de Pettenkoffer. — Effectuée directement sur l'urine, la réaction de Pettenkoffer ne permet pas de caractériser les sels biliaires. Les divers pigments urinaires donnent en effet, nous l'avons dit, une coloration rougeâtre ou brunâtre qui risque de masquer la teinte propre au noyau cholalique.

Le premier temps d'une réaction de Pettenkoffer sur les urines consiste donc à tenter un *isolement relatif des sels biliaires* pour les débarrasser, autant que possible, des substances parasites.

Nous avons utilisé, concurremment, l'ancien procédé d'Hoppe-Seyler aux sels de plomb (1) et celui de Meillère au noir animal.

Pour ce qui est du procédé de Meillère nous nous sommes arrêté à la technique suivante :

100 cc. d'urines sont agitées avec 2 ou 3 grammes de noir animal (noir oenologique de préférence).

Il nous a semblé qu'il y avait intérêt à ne pas dépasser cette proportion de 2 à 3 gr. de noir pour 100 cc. d'urines. Nous nous sommes assuré à plusieurs reprises que cette quantité était suffisante pour fixer la totalité des substances dérivantes. L'épuisement ultérieur par l'alcool s'en trouvera d'ailleurs facilité.

Quoi qu'il en soit, les urines bien agitées avec le noir, pendant 3 à 10 minutes on filtre sur Becker. Le dépôt est lavé à l'eau ammoniacale à 1 pour 10, puis à l'eau distillée.

On sèche à l'étuve et l'on épuise le noir préalablement

(1) *Procédé d'Hoppe Seyler*

100 centimètres cubes d'urines, légèrement alcalinisées par quelques gouttes d'ammoniaque sont précipités par 10 centimètres cubes de sous-acétate de plomb en solution normale.

Le précipité, lavé et séché, est épuisé par 50 centimètres cubes d'alcool à 95° bouillant, qui dissout les glycothaucholes de plomb. La solution alcoolique est alors additionnée d'un peu de lessive de soude ou de carbonate de soude et évaporée à sec au bain-marie. Les sels biliaires sont ainsi repassés à l'état de sels de soude.

On les reprend par l'alcool absolu, on évapore à nouveau et l'on soumet le résidu à l'épreuve de Pettenkoffer.

pulvérisé par 50 cc. d'alcool à 95° bouillant. On filtre à chaud.

Le filtrat est évaporé dans une capsule au bain-marie et l'on procède sur le résidu à la réaction de Pettenkoffer.

Pour apprécier la sensibilité de cette méthode, nous avons ajouté des quantités croissantes de sels biliaires, d'abord à des urines normales et claires, puis à des urines pathologiques foncées.

Comme nous l'avons déjà dit, on ne peut se fonder ici sur la teinte de la réaction (surtout si l'urine est foncée).

En effet, au lieu de la belle coloration pourpre, on n'obtient qu'une teinte brunâtre ou brun rougeâtre qui ne permet pas d'identifier les sels biliaires avec certitude.

Tout au plus dirons-nous que, si l'urine renferme des glycotaurocholates, cette teinte « colle » aux parois du tube. Et cet aspect de vieux vin dépouillé permet habituellement, à un œil exercé, de présumer, avant tout contrôle spectroscopique, l'existence des sels biliaires.

Mais le *contrôle spectroscopique* est toujours indispensable. Lui seul permet d'authentifier la présence des sels biliaires.

Quel devient, dans ces conditions, la sensibilité de la réaction ?

En ajoutant artificiellement des sels biliaires à des urines claires, nous avons difficilement obtenu la bande spectroscopique avec 0 gr. 15 de sels par litre. Dans les urines pathologiques foncées, il nous a fallu 0 gr. 20

de sels biliaires par litre pour avoir la bande sur $\lambda = 515$.

C'est dire qu'en pratique, *dans les urines, le chiffre de 0 gr. 20 par litre nous semble constituer la limite de sensibilité d'une réaction authentique.*

B. Procédés physiques. — Devant ces difficultés de la réaction de Pettenkoffer pratiquée dans les urines, on conçoit que les méthodes physiques indirectes, fondées sur les modifications de la tension superficielle, aient rallié de nombreux suffrages. Elles ont, en tout cas, pour la clinique journalière, l'avantage de leur extrême simplicité. Deux d'entre elles sont particulièrement en honneur : la réaction de Hay et la stalagmométrie.

1^o RÉACTION DE HAY. — Voici tout d'abord la technique de cette réaction, telle qu'elle est réglée par M. Brûlé.

« Il importe de ne rechercher la réaction que sur des *urines fraîchement émises* et soigneusement *filtrées* ; il faut en saupoudrer la surface avec de la *fleur de soufre bien sèche*, en ayant soin que le soufre reste au milieu de la surface du liquide et n'affleure pas la paroi du verre. Il faut tenir compte de deux phénomènes : *l'étalement* de la fleur de soufre et sa *chute*, qui, tous deux, traduisent la diminution de la tension superficielle. La chute de la fleur de soufre, fut-elle faible, doit être considérée comme l'indice d'une réaction positive, à condition de la noter seulement *pendant le premier quart d'heure*.

Si l'on veut mettre en évidence de faibles rétentions

de sels biliaires, il importe de rechercher la réaction de Hay sur « *les premières urines émises au réveil* ».

Nous ne reviendrons pas ici sur les causes d'erreurs tenant au soufre ou aux urines. Nous les avons indiquées plus haut, et nous concluerons en disant que la réaction de Hay, commode par sa simplicité clinique, ne peut avoir qu'une *valeur indicative* dont il faut toujours contrôler les résultats par un procédé plus précis.

2° MÉTHODE STALAGMOMÉTRIQUE. — Elle a surtout été utilisée en France par Gouget, Lyon-Caen, Gilbert, Chabrol et H. Bénard.

Nous en avons indiqué plus haut la technique. Dans la formule générale :

$$Tn = 1000 \times \frac{A}{N} \times D$$

on peut prendre 1015 comme valeur moyenne de la densité urinaire D. La stalagmométrie permet, en quelques minutes, de situer exactement un échantillon d'urine dans la gamme des tensions superficielles abaissées.

La stalagmométrie est un procédé de même ordre que la réaction de Hay. En principe, elle se heurte aux mêmes objections. Elle est une détermination indirecte et peut donc être troublée dans ses indications par la présence dans l'urine de dénivellants directs ou indirects.

Mais on peut éliminer facilement l'intervention de chlorure de sodium en faisant un dosage de ce corps et en rapportant, à l'aide de nos courbes (Cf. pages 39 et 40), tous les résultats à une teneur standard en chlorure

de sodium. Que l'on se reporte notamment à notre graphique n° 2 et l'on verra qu'une même tension superficielle de 700 par exemple correspond à des doses de glycocholate de 0 gr. 48 ; 0 gr. 63 ; 0 gr. 78 par litre suivant que la concentration du chlorure de sodium est de 15/1000, 8/1000, 4/1000.

Il convient de tenir compte également du régime du sujet, de l'absorption éventuelle de telle ou telle substance médicamenteuse, en particulier du chloral.

Pour préciser par l'expérience dans quelle mesure la stalagmométrie était à même de fournir une indication sur la présence de sels biliaires dans les urines, MM. Gilbert, Chabrol et H. Bénard ont pratiqué près de 300 déterminations stalagmométriques chez une centaine de malades que l'on peut ranger en trois catégories :

1° 34 sujets avaient une tension très abaissée, comprise entre 700 et 850, et, parmi eux, 31 étaient des hépatiques avérés (90 %).

2° 15 malades avaient une moyenne de 850 à 900, et parmi eux 9 présentaient une lésion manifeste du foie (60 %).

3° 50 sujets avaient une tension de 900 à 1000. 16 seulement d'entre eux étaient suspects d'une tare hépatique (32 %).

En comparant ces chiffres on voit qu'un abaissement de la tension superficielle des urines au voisinage de 850 constitue une très sérieuse présomption en faveur de la cholurie saline, puisque 90 % des malades dont l'urine avait une tension inférieure à ce chiffre présentaient du côté du foie des manifestations incontes-

tables. Mais, bien entendu, il ne s'agit là que d'un *argument de présomption* que l'on devra toujours contrôler par la réaction de Pettenkoffer, complétée par l'examen spectroscopique.

De son côté, M. Noël Fiessinger, après une longue pratique comparée de la réaction de Hay et de la méthode stalagmométrique est arrivé aux conclusions suivantes : « Pour un chiffre au-dessous de 115 gouttes, c'est-à-dire pour une tension de plus de 880, la réaction de Hay est toujours négative. Au-dessus de 125, c'est à-dire pour une tension de moins de 810, la réaction recherchée avec les précautions décrites par Brûlé est toujours positive. Entre ces deux limites, 115 et 125 gouttes, c'est-à-dire entre les tensions de 810 et 880, la réaction de Hay est difficilement interprétable ».

Ces chiffres se trouvent vérifiés dans la majorité des cas. Cependant il existe des exceptions qui justifient bien les réserves qu'on est en droit de faire à l'égard de la réaction de Hay.

Nous avons tenu à vérifier le désaccord qui peut exister entre les deux réactions. Dans vingt cas, nous avons noté 5 fois une réaction de Hay positive avec des tensions superficielles relativement peu abaissées : c'est ainsi que dans deux cas de cirrhose alcoolique à type Laënnec la tension superficielle des urines était de 890 et de 914; dans deux ictères catarrhaux elle était de 912 et 920 ; dans un ictère spirochétosique elle était de 864.

Donc la stalagmométrie n'est pas seulement plus exacte que la réaction de Hay ; elle permet encore d'arriver à une détermination plus précise.

En se fondant sur la stalagmométrie, MM. E. et Ed. Doumer ont proposé une méthode de dosage des sels biliaires, en solution chlorurée. L'urine est légèrement alcalinisée au moyen de lessive de soude fraîche ; on mesure la tension superficielle de cette urine par la stalagmométrie, après dosage des chlorures. Si la tension superficielle est inférieure à 835, on fait une dilution de l'urine au demi ou au tiers dans de l'eau salée à 10 gr. par litre. A partir de ces renseignements, tension, superficielle et taux des chlorures, il suffit de résoudre l'équation posée par MM. Doumer :

$$y = \frac{a}{1-q} (1 - qx^{1+k} \sqrt{z})$$

où y mesure l'abaissement de la T. S. (celle de l'eau : 1000).

x = taux du glycocholate de soude (unité : le décigramme par litre).

z = taux du chlorure de sodium (unité : le gramme par litre).

$$a = 30$$

$$q = 0,859$$

$$k = 1,90.$$

Cette formule rapporte au chlycholate le taux des substances abaissantes de l'urine ; pour éviter ces calculs, MM. Doumer ont préféré établir une règle à calcul qui donne par simple lecture le résultat cherché.

Il nous paraît d'ailleurs beaucoup plus pratique, après détermination de la tension superficielle et du taux des chlorures, de se reporter aux courbes que

nous avons établies (pages 39 et 40) et qui, par lecture directe, donnent immédiatement la quantité de sels biliaires (exprimée en glycocholate).

Nous retiendrons donc de cette étude, pour la recherche des sels biliaires dans l'urine :

a) La réaction de Pettenkoffer avec contrôle spectroscopique ;

b) La stalagmométrie, avec la correction due à la quantité variable de chlorure de sodium dans l'urine.

3^o Le sérum sanguin.

Plus encore que dans les urines il est difficile de mettre en évidence la présence des sels biliaires dans le sérum sanguin.

Il ne saurait être question d'employer les méthodes pondérales.

La RÉACTION DE PETTENKOFFER y trouve, par contre, son application.

Mais là encore, la difficulté est d'obtenir un isolement, même imparfait, des sels biliaires.

Nous avons suivi la technique préconisée par MM. Gilbert, Chabrol, et H. Bénard :

Deux centimètres cubes de sérum sont précipités par 250 centimètres cubes d'alcool à 95 %. Le mélange est porté quelques minutes à l'ébullition et filtré à chaud.

Le filtrat, recueilli dans une capsule de porcelaine, est évaporé au bain-marie. C'est sur le résidu que l'on effectue la réaction de Pettenkoffer, suivie de son contrôle spectroscopique

Dans la pratique de cette réaction, l'expérience nous a montré, ainsi qu'à MM. Chabrol et Bénard, qu'il convient d'introduire un temps nouveau. En effet, après avoir redissous le résidu dans 5 cc. d'acide sulfurique au 1/2, quand on ajoute une goutte de furfurol et que l'on porte le tout au bain marie à 65° on obtient une coloration jaunâtre ou rose suivant la quantité de sels biliaires, mais le mélange est toujours un peu trouble. *Il faut alors centrifuger.* Par centrifugation la liqueur s'éclaircit : une pellicule d'aspect gris sale surnage le liquide qui prend une teinte rose chine, ou simplement rosée. Après dilution par l'acide sulfurique au 1/2 on obtient au spectroscope une bande très nette, plus pure et plus intense que celle donnée par les urines.

On peut, en outre, se mettre à l'abri de la cause d'erreur que la cholestérine serait susceptible de provoquer, en dissolvant dans l'éther ces substances lipoi-ques. Mais cette variante, plus longue, ne nous a pas semblé donner des résultats plus précis que la simple centrifugation.

Quant à la sensibilité de la réaction ainsi modifiée, voici, à titre d'exemple, deux de nos protocoles d'expérience :

a) Sérum sanguin : 0,25 sels biliaires par litre.

La technique habituelle donne une coloration rose « colant » par agitation aux parois du tube.

Dilué par SO^4H^2 à 1/2 le liquide donne au spectroscope une bande très, très nette.

Après centrifugation la teinte est rose chine. La dilution dans 3 volumes d'acide sulfurique à 1/2 donne au spectroscope une bande très pure et très intense,

b) Sérum sanguin + 0,10 de sels biliaires par litre.

La technique habituelle donne une coloration jaunâtre. Après centrifugation et dilution dans 4 volumes d'acide sulfurique à 1/2 on a au spectroscope, une bande très nette.

On peut donc conclure de ces faits que *la réaction de Pettenkoffer complétée par le contrôle spectroscopique met facilement en évidence, dans le sérum sanguin 0 gr. 10 de sels biliaires par litre de sérum.*

Quant à la STALAGMOMÉTRIE, ces résultats sont ici d'une interprétation trop incertaine, tant en raison de la cholalémie trop faible que du milieu lipo-albumineux sur lequel on opère.

Les albumines du sérum sanguin agissent en effet sur la tension superficielle en sens inverse des sels biliaires, si bien que le nombre de gouttes comptées à la pipette de Duclaux s'éloigne peu de celui fourni par l'eau distillée (98 à 100).

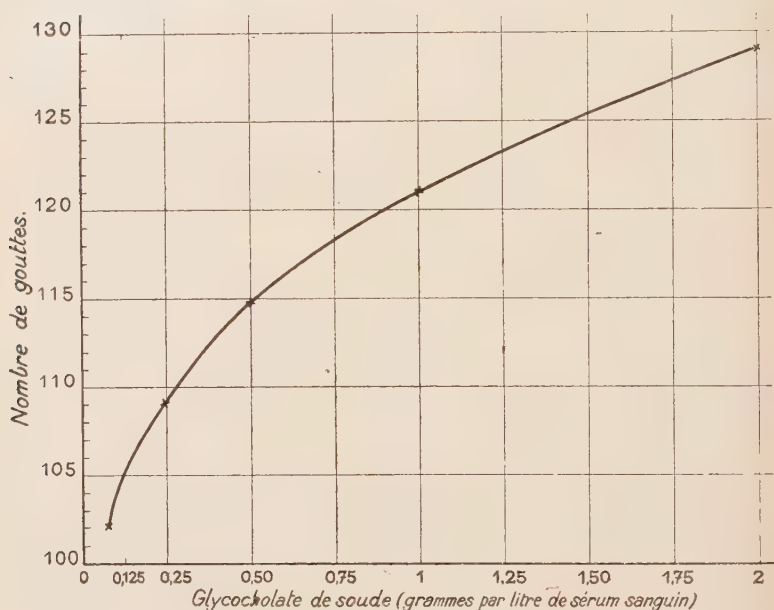
Nous avons pratiqué la stalagmométrie sur une cinquantaine de sérums provenant de sujets divers, normaux ou non, ictériques ou non. Tous les chiffres oscillaient entre 101 et 108 gouttes (chiffre maximum obtenu dans une spirochétose). Les sérums des sujets normaux donnaient des chiffres de 101, 102 gouttes. Nous relevons 104 gouttes dans un cancer du pancréas avec ictère intense, 103 dans des ictères catarrhaux, 101 à 102 gouttes dans les cirrhoses.

Tous ces chiffres sont trop voisins pour qu'on puisse, en clinique, les interpréter comme l'expression certaine de la teneur du sérum en sels biliaires.

Dans une seconde série d'expériences, nous avons

pratiqué la stalagmométrie sur des sérums normaux auxquels nous ajoutons artificiellement des quantités variables de glycocholate de soude.

Dans ces conditions, nous avons obtenu les résultats que nous montre le graphique n° 5) résultats trouvés



GRAPHIQUE N° 5

Courbe stalagmométrique obtenue avec un sérum humain renfermant des quantités croissantes de glycocholate de soude

identiques à une goutte près, après plusieurs essais sur différents échantillons de sérum humain).

Comme on le voit, ces chiffres sont très notablement inférieurs à ceux que l'on obtient avec des solutions aqueuses ou urinaires également concentrées en sels

biliaires. D'autre part, ils sont très voisins les uns des autres pour des concentrations en sels biliaires variant du simple au double. En tenant compte des erreurs d'expérimentation, ils ne peuvent donc servir à une mesure, même approximative, de la teneur du sérum sanguin en sels biliaires.

4^o **Matières fécales.**

La recherche directe des sels biliaires dans les matières fécales n'est qu'exceptionnellement pratiquée.

A) **Méthode de Triboulet.** — Triboulet a indiqué une méthode purement qualitative.

Sur une petite tache de matières déposée sur une lame on laisse tomber deux gouttes de saccharose à 20 %, puis deux à trois gouttes d'acide sulfurique. Si la bile est normale, on doit obtenir une coloration grenat ou rouge brique. Si la bile est anormale, dans sa teneur en sels, la coloration est roux plus ou moins clair, ou même manque complètement.

B) **Epreuve indirecte des hémocoanies.** — Mais le plus souvent la présence des sels biliaires dans l'intestin se caractérise indirectement par l'épreuve des hémocoanies (Lemierre et Brulé).

L'absence de sels biliaires dans l'intestin entrave d'une façon presque absolue l'absorption des graisses, l'ingestion de beurre. Il suffit donc de faire absorber au malade à jeun une tartine de pain beurré. Une heure et demie après on recueille une goutte de sang par piqûre au bout du doigt et on l'examine entre lame

et lamelle à l'ultra-microscope. Si la graisse a été absorbée on voit se détacher sur le fond noir des espaces plasmatiques des granulations brillantes et animées de vifs mouvements browniens. Ce sont les hémococonies. En cas de non absorption des graisses, c'est-à-dire en cas d'absence de sels biliaires, l'ingestion de beurre n'est pas suivie d'une augmentation des hémococonies.

5° Dans les organes.

Nous n'avons pas eu l'occasion de rechercher systématiquement les sels biliaires dans les organes. Mais le procédé suivant pourrait être suivi :

Un fragment d'organe finement haché sera broyé puis épuisé par l'alcool. C'est sur cet alcool que l'on pratiquera la réaction de Pettenkoffer suivant la technique que nous avons indiquée ci-dessus (page 20).

RÉSUMÉ

L'étude que nous venons de faire des différentes techniques et de leurs applications nous montre qu'il n'existe aucune méthode parfaite ni vraiment spécifique pour caractériser les sels biliaires dans les milieux biologiques. Le problème se complique encore quand on veut adopter, pour les besoins de la clinique, un procédé tout à la fois suffisamment exact dans ses résultats, et suffisamment pratique dans son exécution. Tout bien pesé, il nous semble cependant que les conclusions suivantes peuvent être formulées :

1° DANS LE LIQUIDE DUODÉNAL la *méthode stalagmométrique* offre des garanties suffisantes, surtout si l'on fait des dilutions croissantes qui, vu l'abondance des sels biliaires, annihilent pratiquement l'action des autres substances dénivellantes.

2° DANS LES URINES, la *réaction de Hay* peut présenter une valeur indicative au lit du malade.

Il est plus précis (et presque aussi simple) d'employer la *méthode stalagmométrique*, surtout si l'on veut bien se

reporter à nos courbes standard et faire la correction tenant à la quantité variable du chlorure de sodium.

La réaction de beaucoup la plus sûre nous semble être celle de Pettenkoffer, avec contrôle spectroscopique.

Stalagmométrie et réaction de Pettenkoffer se contrôlent d'ailleurs mutuellement et fournissent des indications très concordantes. Nous n'en voulons pour preuve que les résultats suivants, obtenus sur les urines dans un cas d'ictère catarrhal : la stalagmométrie donnait une tension de 782 (avec 2 gr. 34 de NaCl). En se reportant à notre courbe standard (graphique n° 2) on trouvait ainsi 0,45 de glycocholate par litre. D'autre part la réaction de Pettenkoffer était positive. En diluant 25 fois la réaction colorée, on obtenait une teinte analogue à la teinte étalon fournie en diluant 35 fois la réaction donnée par des urines renfermant 0,50 de sels biliaires par 1000, ce qui équivalait sensiblement au chiffre de 0 gr. 45 fourni par le dosage stalagmométrique. Sans avoir une rigueur absolument mathématique, on voit que ces méthodes permettent d'arriver à une approximation très suffisante pour la clinique.

3° DANS LE SÉRUM SANGUIN, la réaction de Pettenkoffer effectuée suivant la technique que nous avons précisée, nous paraît la seule valable.

Si nous voulons porter un jugement d'ensemble sur ces différentes méthodes, nous dirons que, pour précises qu'elles soient en pratique, les méthodes physiques présentent surtout une valeur de présomption. Les ren-

seignements qu'elles fournissent doivent toujours être confirmés par la réaction de Pettenkoffer avec contrôle spectroscopique, qui est évidemment beaucoup plus spécifique.

*
* *

Tels sont les instruments d'étude dont nous venons d'éprouver tout à la fois les indications, les imperfections et les limites de sensibilité. Il nous reste maintenant à les appliquer à l'étude des sels biliaires dans les états physiologiques et pathologiques. Qu'il nous suffise, avant de le faire, de présenter une dernière remarque : on a coutume, pour expliquer des résultats négatifs, d'incriminer vaguement le défaut de précision des techniques. Il ne faut pas leur demander plus qu'elles ne peuvent donner. Mais nous avons montré que la **réaction de Pettenkoffer avec contrôle spectroscopique met indiscutablement en évidence 0 gr. 10 pour 1000 de sels biliaires dans le sérum sanguin et 0,20 pour 1000 dans les urines**. Chaque fois donc que, dans nos recherches ultérieures, nous trouverons cette réaction négative, nous pourrons affirmer que ces doses de sels biliaires n'existent pas. C'est là, sans doute, un renseignement négatif. Mais nous en verrons plus loin l'importance.

CHAPITRE II

LES SELS BILIAIRES DANS L'ÉTAT PHYSIOLOGIQUE ET DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Nous n'avons pas dessein d'envisager ici tous les problèmes qui se posent à propos des sels biliaires. Il nous paraît inutile de répéter les données classiques sur l'action physiologique des glycothaucholes, notamment sur leur rôle dans la digestion.

Nous nous proposons simplement de dire les résultats auxquels nous avons abouti en recherchant les sels biliaires dans les urines et le sérum sanguin, la bile et le liquide duodénal.

Puis, nous verrons si les faits expérimentaux concordent avec ceux de la clinique.

Enfin nous exposerons les conclusions qui semblent s'en dégager pour la physio-pathologie des ictères.

A. — LES SELS BILIAIRES DANS L'ETAT PHYSIOLOGIQUE

1° Dans les voies biliaires

A l'état normal les chiffres trouvés varient suivant les auteurs : pour la bile vésiculaire, ils oscillent entre 39 gr. (Hoppe-Seyler) et 120 gr. (Frerichs) par litre de bile. Le liquide qui s'écoule d'une fistule cholédocienne donne des chiffres moins élevés 8 à 10 gr. (Hammarsten), 9 gr. environ (Lambling) sur lesquels 6 gr. 86 reviennent au glycocholate de soude et 2 gr. 18 au taurocholate.

MM. Chabrol et H. Bénard ont trouvé dans le liquide duodénal une moyenne de 18 gr. de sels biliaires par litre, avec des écarts du reste assez grands. Le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ ou indice biliaire a, nous l'avons vu, sa valeur moyenne aux environs de 30. Le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{cholestérine}}$ est de même ordre.

2° Dans le sérum sanguin

Il y aurait grand intérêt du point de vue doctrinal à savoir s'il existe une cholémie saline physiologique.

Nous ne disposons malheureusement pas de méthodes assez fines pour trancher la question dans un sens ou dans l'autre. Ce que nous pouvons dire c'est que, chez l'homme normal, nous avons toujours obtenu des résultats négatifs en suivant la technique que nous avons exposée. Cela signifie que, s'il existe une cholémie saline physiologique, elle reste, en tout cas, très inférieure à 0 gr. 10 par litre.

Avec leur réaction MM. Herzfeld et Haemmerli (1) n'ont pas réussi, non plus, à déceler de sels biliaires dans le sang normal.

3° Dans les urines

Dans les urines normales la réaction de Pettenkoffer est négative.

La stalagmométrie révèle une tension superficielle comprise entre 900 et 1000. Ce que nous avons dit plus haut de l'interprétation de ces chiffres montre qu'il serait pour le moins prématuré de conclure à l'existence d'une cholurie saline physiologique.

La majorité des auteurs aboutit à la même conclusion. Tout récemment encore A. Jacobsohn, usant de la méthode de Herzfeld et Haemmerli, n'a pu déceler de sels biliaires dans les urines de 24 heures. Elle affirme en tout cas que leur quantité serait inférieure à 1 mmgr. 2

(1) Par contre 4 fois sur 15, ils ont pu mettre en évidence des sels biliaires dans le sang du cordon ombilical (0 gr. 031 ‰ dans trois cas, 0 gr. 125 ‰ dans un autre). D'ailleurs ces quatre nouveaux-nés présentèrent un ictère.

pour 2 litres d'urines. Elle rejoint ainsi l'opinion de Neuberg, pour qui l'existence d'une cholurie saline physiologique serait hypothétique.

Néanmoins Dragendorff en aurait jadis mis en évidence de petites quantités. Höhne en a isolé des traces en opérant sur 100 litres d'urines. Mais, de toute façon, il s'agit là de doses infinitésimales qui échappent pratiquement à nos moyens d'investigation, et dont on ne peut tenir compte en clinique.

4° Dans les matières fécales

Il est exceptionnel de mettre en évidence des sels biliaires dans les matières fécales normales. D'ailleurs, les physiologistes estiment que les $\frac{2}{3}$ de ces corps sont résorbés par l'intestin, que $\frac{1}{10}$ est éliminé avec les fèces, et que le reste subit une destruction d'origine bactérienne. Notons toutefois que MM. Herzfeld et Haemmerli ont trouvé dans le méconium des sels biliaires aux taux de 0 gr. 60 à 1 gr. 50 ‰.

En somme, à l'état normal, *on ne peut pratiquement déceler les sels biliaires que dans les voies biliaires et les parties hautes de l'intestin*. S'il en existe dans le sérum sanguin et les urines ils sont à l'état de traces infinitésimales.

B. — LES SELS BILIAIRES DANS LES ÉTATS PATHOLOGIQUES

Les sels biliaires doivent être étudiés dans 2 grands ordres de faits :

1^o Les ictères ;

2^o Les affections diverses, hépatiques ou non, en dehors de l'ictère.

Sans entrer ici dans des discussions pathogéniques, nous croyons pouvoir distinguer pour ce qui est des ictères :

a) *Les ictères par rétention mécanique*

(calcul du cholédoque et cancer du pancréas) ;

a) *Les ictères par hépatite*

(infectieuse ou toxique) ;

c) *Les ictères par hyperhémolyse.*

Les ictères hémolytiques mis à part, nous ne nous dissimulons pas ce que cette division a d'un peu schématique et d'arbitraire. C'est qu'en effet la rétention mécanique ne reste jamais absolument pure. Il s'y surajoute, au bout d'un certain temps, des troubles fonctionnels discrets sans doute, mais réels, de la cellule hépatique. Il y a donc tous les maillons entre l'altéra-

tion primitive du foie dans les hépatites, et l'altération fonctionnelle secondaire aux rétentions prolongées. Quoi qu'il en soit, notre étude portera d'abord sur les ictères par rétention et par hépatite. Les ictères hémolytiques devant être envisagés à part.

1° Les ictères par rétention mécanique

Le type en est fourni par l'obstruction calculieuse du cholédoque et le cancer de la tête du pancréas.

Dans un cas de *calcul du cholédoque* (1) nous avons trouvé une élimination urinaire de 0 gr. 45 de sels biliaires par litre. La réaction de Pettenkoffer était positive dans le sérum sanguin.

Les urines d'un malade atteint de *cancer du pancréas* (2)

(1) **Obs. 1.** — Mme S. *Calcul du cholédoque.*

Ictère très foncé, prurit.

Selles décolorées. Urine fortement acajou.

Réaction de Hay ++.

Stalagmométrie : 132 gouttes.

(tension superficielle : 752).

Chlorure de sodium dans les urines (4 gr.).

(en se reportant à nos courbes on trouve par 1000 c.c. 0,45 de sels biliaires exprimés en glycocholates).

Réaction de Pettenkoffer dans le sérum sanguin : positive.

(la bande spectroscopique est obtenue après centrifugation et dilution quatre fois dans l'acide sulfurique au 1/2).

(2) **Obs. 2.** — M. T. *Cancer du pancréas.*

Ictère très foncé.

Selles décolorées. Urines noires.

Gmelin +.

Hay +.

renfermaient 0 gr. 42 de sels biliaires par litre. La réaction de Pettenkoffer était positive dans son sérum sanguin.

2° Les ictères par hépatite

L'élimination urinaire des sels biliaires est beaucoup plus irrégulière au cours des ictères par hépatite.

Témoin la courbe des tensions superficielles que représente notre graphique n° 6 et qui a été obtenue au cours d'un *ictère catarrhal*.

Il s'agissait d'une jeune femme (1) qui du 19 janvier

Stalagmométrie : 131 gouttes. Chlorure de sodium urin. 4 gr. (Tension superficielle : 759), (en se reportant à nos courbes on trouve 0,42 pour ‰ de S. B. exprimés en glycocholates).

Réaction de Pettenkoffer dans le sérum sanguin : positive. (bande spectroscopique très nette).

La cholémie était de 1/900.

(1) **Obs. 3.** — Mlle J. Renée, 18 ans. Salle Louis n° 14.

Ictère catarrhal chez une femme enceinte (W négatif).

19 janvier 1926 :

L'ictère date de 3 jours.

Pas de prurit. Pouls 112.

Selles décolorées.

Urines fortement acajou (Gmelin +).

Réaction de Hay faiblement positive.

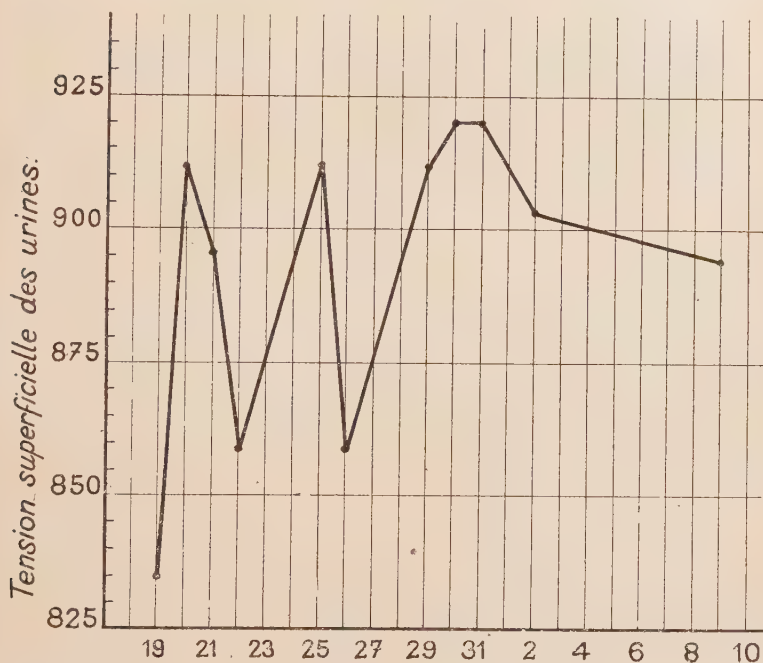
Stalagmométrie : 119 gouttes (Tension superficielle : 835).

Na Cl urinaire : 10 gr. 82.

Cholestérine sanguine : 1 gr. 30.

La réaction de Pettenkoffer sur les urines a été négative (tant par le procédé au noir animal, que par le procédé au sous-acétate de plomb).

au 9 février présenta un ictère catarrhal. L'élimination des sels biliaires par l'urine fut toujours *peu abondante*, puisque le chiffre le plus élevé s'est trouvé de 0 gr. 13 pour ‰ le 19 janvier.



GRAPHIQUE N° 6

Variations de l'élimination urinaire des sels biliaires
au cours d'un ictère catarrhal du 19 janvier au 10 février.

La réaction de Pettenkoffer sur le sérum sanguin a montré une légère bande d'absorption sur $\lambda 515$. Elle est donc très légèrement positive (environ 0,10 de sels biliaires par litre).

20 janvier 1926 :

Ictère intense ; Selles décolorées. Poids 104. Pas de prurit.
Urines ; 1 l. 1/2.

Elle fut en outre *intermittente* comme le montrent les larges oscillations de notre courbe, la tension superficielle passant de 833 le 19 à 910 le 20 ; de 864 le 26 à 912 le 29.

Réaction de Hay : douteuse.

Stalagmométrie : 109 gouttes (tension superficielle 912).

Cholestérine sanguine : 1 gr. 95.

La réaction de Pettenkoffer a été négative, tant sur les urines que sur le sérum sanguin.

21 janvier 1926 :

Même état.

Urines : 2 litres.

Réaction de Hay : négative. Gmelin +.

Stalagmométrie : 112 gouttes (tension superficielle 896).

NaCl urinaire : 3 gr. 50.

La réaction de Pettenkoffer a été négative, tant sur les urines que sur le sérum sanguin.

22 janvier :

Léger prurit. Pouls 92.

Urines : 2 litres.

Hay : +.

Stalagmométrie : 115 gouttes (Tension superficielle 864).

NaCl urinaire : 7 gr. 60.

26 janvier :

Léger prurit. Pouls 104.

Les selles se recolorent.

Urines : 1 l. 100 (encore un peu acajou).

Hay : +.

Stalagmométrie : 115 gouttes (Tension superficielle 864).

NaCl urinaire : 11 gr. 29.

Réaction de Pettenkoffer dans les urines (noir animal) : pas de bande nette. Cependant l'absorption n'est pas progressivement décroissante et estompée. Elle cesse brusquement au niveau de λ 515, où elle subit même un léger renforcement (approximativement

Enfin cette élimination *ne se produisit qu'au début*, durant la première partie de l'affection. A partir du 29 janvier les urines reprirent en effet une tension superficielle sensiblement normale.

il doit donc y avoir de 0,10 à 0,15 de sels biliaires dans ces urines; chiffre en accord avec le dosage stalagmométrique qui, si l'on se reporte à notre courbe standard de glycocholate de soude en solution chlorurée, donne environ 0 gr. 10).

Réaction de Pettenkoffer sur le sérum sanguin : négative.

Cholestérine sanguine : 1 gr. 80.

29 janvier :

L'ictère diminue. Selles recolorées. Prurit léger. Pouls 104.

Urines assez claires : 1200 cc.

Hay : + — Gmelin = —

Stalagmométrie 109 gouttes (Tension superficielle 912).

NaCl urinaire : 9 gr. 77.

30 janvier :

Prurit léger, selles colorées.

Urines claires. Présence d'urobiline.

Hay : +

Stalagmométrie : 108 gouttes (Tension superficielle 920).

NaCl : 9 gr. 94.

31 janvier :

Même état.

Urines claires.

Hay : +

Stalagmométrie : 108 gouttes (Tension superficielle 920).

NaCl : 9 gr. 94.

1^{er} février :

Urines un peu plus foncées : 1300 cc.

Hay : +

Stalagmométrie : 110 gouttes (Tension superficielle 903).

NaCl : 11 gr. 115.

Dans le sérum sanguin, par contre, la réaction de Pettenkoffer fut très légèrement positive une fois seulement, le 19 janvier, trois jours après le début de la maladie. C'est dire que la cholémie saline de cette malade atteignit à peine 0 gr. 40 par litre et qu'elle ne se maintint à ce taux que pendant les deux ou trois premiers jours de l'affection. La réaction de Pettenkoffer recherchée sur le sérum sanguin, le lendemain 20 janvier, resta en effet négative.

Un *second ictère catarrhal* (1) nous fournit un rensei-

2 février :

Plus de prurit. Pouls 104.

Urines toujours un peu plus foncées : 44.

Hay : faiblement positive.

Stalagmométrie : 110 gouttes (Tension superficielle 903).

NaCl : 12 gr. 870.

La réaction de Pettenkoffer a été négative, tant sur les urines que sur le sérum sanguin.

Cholestérine sanguine : 1 gr. 80.

9 février :

L'ictère a complètement disparu.

Hay : 0.

Stalagmométrie : 111 gouttes (Tension superficielle 894).

NaCl : 15 gr. 210.

(1) **Obs. 4.** — Madame X. Salle Debove n° 13.

Ictère catarrhal.

Urines franchement acajou.

Réaction de Gmelin +

Réaction de Hay +.

Stalagmométrie : 123 gouttes (Tension superficielle : 782).

(ce qui donne, en se reportant à la courbe standard, environ 0,45 de sels biliaires).

NaCl : 2 gr. 340.

nement de même ordre : les urines renfermaient une quantité un peu plus élevée de sels biliaires (0 gr. 45), mais la réaction de Pettenkoffer resta constamment négative dans le sérum sanguin.

Dans une *troisième observation d'ictère catarrhal* (1) les

— Réaction de Pettenkoffer sur les urines : positive, (en diluant 25 fois on obtient une teinte analogue à celle obtenue en diluant 35 fois la réaction que donne avec l'adjonction artificielle de 0 gr. 50 de sels biliaires).

— Réaction de Pettenkoffer sur le sérum sanguin négative.

(1) **Obs. 5.** — M. M... 20 ans. Salle Millard n° 14.

Ictère catarrhal. Matières décolorées. Pas de prurit. Pas d'anorexie : Bradycardie : Pouls : 48.

28 septembre 1926 :

1° *Urines* : Gmelin +++++. Hay +++++

Stalagmométrie : 137 gouttes (eau distillée : 98).

Tension superficielle : 725.

NaCl urinaire : 8 gr. 020.

(en se reportant à nos courbes : 0 gr. 48 de sels biliaires exprimés en glycocholates).

Pettenkoffer : bande très nette sur λ 515 après dilution 20 fois par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 1/2.

2° *Sérum sanguin* : Pettenkoffer +

(on opère suivant la technique habituelle. Après centrifugation on voit au spectroscope une absorption de toute la partie droite du spectre, avec renforcement très net entre 510 et 530. On dilue quatre fois par $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 1/2. La bande devient alors très nette).

7 octobre 1926 :

1° *Urines* : Gmelin ++ — Hay ++

Stalagmométrie : 120 gouttes. Tension superficielle 828. NaCl urinaire : 8 gr.

(en se reportant à nos courbes : 0 gr. 18 de sels biliaires exprimés en glycocholate).

urines renfermaient 0 gr. 48 de sels biliaires par litre le 28 septembre, 0 gr. 18 le 7 octobre. La cholémie saline fut, dans ce cas, particulièrement intense et prolongée, puisque la réaction de Pettenkoffer nous donna des résultats positifs du 28 septembre au 7 octobre.

Dans toutes les autres observations que nous allons maintenant rapporter, nous avons constaté une dissociation nette entre la cholurie saline et la cholémie saline : *dans aucun cas, en effet, la réaction de Pettenkoffer ne fut positive dans le sérum sanguin.*

Dans un premier fait il s'agissait d'un *ictère grave terminal à la suite d'une cirrhose alcoolique* (1). La malade était alors dans un état semi-comateux et présentait du purpura. Les urines renfermaient 0 gr. 32 de sels biliaires pour ‰.

Le second cas concernait une *cirrhose graisseuse éthy-*

2° *Sérum sanguin* : Cholémie 1/600.

Pettenkoffer. La bande est obtenue en diluant trois fois.

Elle est beaucoup moins intense que le premier jour.

(1) **Obs. 6.** — Madame... Salle Debove n° 12. (Février 1926).

Ictère grave terminal d'une cirrhose alcoolique.

Coma — purpura — jaunisse.

Urines.

Réaction de Hay : +

Stalagmométrie : 122 gouttes (tension superficielle 789).

NaCl : 4,680.

(en se reportant à la courbe standard on trouve pour 1000 0 gr. 32 de sels biliaires, exprimés en glycocholates).

Réaction de Pettenkoffer dans les urines : positive.

Réaction de Pettenkoffer dans le sérum sanguin : négative.

lo-bacillaire avec légère ascite et fièvre irrégulière. Les urines contenaient 0 gr. 35 de sels biliaires pour 1000 (1).

Un malade atteint de *spirochétose ictérigène* (2) avait 0,20 de sels biliaires pour 1000 dans les urines. Un autre (3)

(1) **Obs. 7.** — Madame B... Salle Gubler.

Cirrhose graisseuse éthylo-bacillaire.

Teint jaune beurre, légère ascite, fièvre irrégulière.

Pas de prurit. Pouls : 86.

23 mars 1926 :

Urines acajou.

Hay : + ; Gmelin +

Stalagmométrie : 127 gouttes (Tension superficielle : 782).

(en se reportant à la courbe standard on trouve $\frac{0}{100}$ 0 gr. 35 de sels biliaires exprimés en glycocholate.

— Réaction de Pettenkoffer dans les urines : fortement positive.

— Réaction de Pettenkoffer dans le sérum sanguin : négative.

(2) **Obs. 8.** — Monsieur F.

Spirochétose ictérigène (agglutination positive à l'Institut Pasteur).

Urines :

Hay : + ; Gmelin +

Stalagmométrie : 115 gouttes (Tension superficielle : 864).

NaCl : 1 gr. 75.

(en se reportant à la courbe standard on trouve $\frac{0}{100}$ environ 0 gr. 20 de sels biliaires exprimés en glycocholates).

— Réaction de Pettenkoffer sur les urines : faiblement positive.

— Réaction de Pettenkoffer sur le sérum sanguin : négative.

(3) **Obs. 9.** — Monsieur H.

Spirochétose observée pendant la défervescence ; urines claires avec la réaction de Hay encore faiblement positive.

La stalagmométrie donnait 108 gouttes, soit une tension superficielle de 920 (avec 11 gr. 70 $\frac{0}{100}$ de chlorure de sodium urinaire). La réaction de Pettenkoffer a été négative, tant dans les urines que dans le sérum sanguin.

n'a été observé par nous qu'au stade terminal de son affection : la réaction de Hay était encore positive dans les urines. Mais la réaction de Pettenkoffer resta négative, tant dans les urines que dans le sérum sanguin.

Il nous reste un dernier cas personnel à signaler. Nous le rapportons ici bien qu'il ne rentre complètement dans aucun des deux grands groupes d'ictères que nous avons pris comme base de notre division. Il s'agit d'un *sarcome mélanique* du foie, secondaire à un sarcome de l'œil énucléé un an auparavant (1). Les urines de la malade renfermaient 0 gr. 30 ‰ de sels biliaires. Pourtant la réaction de Pettenkoffer se montra négative dans le sérum sanguin.

Ainsi donc voilà *deux cas d'ictère de nature différente* : 1 par calcul du cholédoque, 1 par cancer du pancréas,

(1) **Obs. 10.** — Madame .. Salle Louis n° 10 (février 1926).

Sarcome mélanique du foie secondaire à un sarcome de l'œil, énucléé un an auparavant.

Urines très foncées.

Hay : +

Stalagmométrie : 121 gouttes (Tension superficielle : 796).

NaCl : 8 gr. 190.

— Réaction de Pettenkoffer dans les urines : positive (la bande spectroscopique a son maximum d'intensité en diluant 15 fois). Cette réaction est de l'ordre de celle que l'on a avec 0 gr. 30 de sels biliaires. Elle concorde avec le chiffre que l'on obtient en se reportant à la courbe stalagmométrique standard du glycocholate de soude en solution chlorurée : 0.25 ‰.

— Réaction de Pettenkoffer dans le sérum sanguin : négative.
Cholestérine sanguine : 0.86 ‰.

3 ictères catarrhaux, 1 ictère grave terminal d'une cirrhose alcoolique, 1 ictère par cirrhose éthylo-bacillaire, 2 par spirochétose, 1 par sarcome mélanique.

Dans les urines de ces dix malades nous avons trouvé des sels biliaires, en quantité modérée d'ailleurs, puisque le chiffre le plus élevé a été de 0 gr. 48 par litre d'urine.

Par contre, *dans le sérum sanguin, nous n'avons décelé de sels biliaires que dans quatre cas* (1 par calcul du cholédoque, 1 par cancer du pancréas, 2 ictères catarrhaux).

Ces résultats nous amènent à étudier d'une façon plus particulière la teneur des urines et du sérum sanguin en sels biliaires au cours des ictères par rétention et par hépatite.

Les sels biliaires dans l'urine des ictériques.

Que nous apprennent donc les urines des ictériques ? Si l'on en juge par leur tension superficielle très abaissée, elles dénotent une cholurie saline incontestable. La réaction de Hay y est franchement positive. La stalagmométrie donne les plus faibles chiffres de tension que l'on puisse enregistrer.

Nous avons personnellement constaté des tensions de 751, 759, 835, 782, 796, 789, 782, 864, 725.

Dans la statistique de MM. Chabrol et H. Bénard, ce sont les *ictères par rétention* qui viennent en première ligne, parmi les affections dénivellantes, l'ictère catarrhal et l'ictère de la syphilis pouvant abaisser la tension superficielle au voisinage de 700.

Mais il ne s'ensuit pas que ces tensions très abaissées correspondent à des chiffres considérables de sels biliaires.

En se reportant, en effet, aux courbes que nous avons établies et qui permettent le dosage stalagmométrique des sels biliaires en fonction de la teneur des urines en chlorure de sodium, on trouve les chiffres de 0 gr. 43, 0 gr. 10, 0 gr. 43, 0 gr. 23, 0 gr. 32, 0 gr. 33, 0 gr. 20, 0 gr. 48 de sels biliaires (exprimés en glycocholate de soude) par litre d'urines.

Et même en tenant compte des plus faibles tensions observées par MM. Chabrol et H. Bénard (entre 700 et 750), la quantité de sels biliaires éliminés ne dépasse pas un gramme par litre d'urine.

Tous ces résultats cadrent bien avec ceux de la réaction de Pettenkoffer. Loin d'être toujours fortement positive dans ces cas de tension très abaissée, la réaction de Pettenkoffer, quand elle n'est pas négative, reste bien souvent aux environs de sa limite de sensibilité (0 gr. 20 de sels par litre d'urines). Ainsi le contrôle systématique par cette réaction montre que, dans les urines ictériques, les sels biliaires ne sont pas les seules substances qui abaissent la tension superficielle. Le fait ne saurait étonner puisque les reins sont les émonctoires de tous les corps pathologiquement retenus et de toutes les substances toxiques qu'enfante le trouble apporté à la fonction hépatique. C'est dire *qu'il ne faut point compter par grammes l'élimination urinaire des sels biliaires dans les grands ictères par rétention, mais plutôt par décigrammes.*

Cette conclusion se trouve confirmée, au demeurant, par les dosages d'autres auteurs.

Dans la statistique de MM. Herzfeld et Haemmerli (1) nous trouvons pour vingt-quatre heures, des chiffres du même ordre.

Sur 15 déterminations, ces auteurs ont noté le chiffre maximum de 0 gr. 85 au cours d'un ictère par tumeur vaticienne. Mais les autres dosages oscillent entre 0 gr. 003 et 0 gr. 312.

Des résultats analogues avaient été trouvés par A. Jacobsohn qui, après examen de 60 urines ictériques arrive aux chiffres moyens de 0 gr. 0375 à 0 gr. 150 de

-
- (1) *a*) Ictère lithiasique : 0 gr. 075 le 21 mars ;
0 gr. 185 le 19 avril ;
0 gr. 190 le 5 juin.
- b*) Ictère par tumeur vaticienne :
0 gr. 062 le 19 mars ;
0 gr. 86 le 14 septembre.
- c*) Ictère par néoplasme hépatique :
0 gr. 050 le 30 octobre.
- d*) Ictère grave par angiocholite et hépatite :
0 gr. 137 le 13 mai ;
0 gr. 062 le 7 juin ;
0 gr. 312 le 18 juin.
- e*) Ictère catarrhal : 0 gr. 046 le 14 mai.
- f*) Ictère catarrhal : 0 gr. 062 le 9 octobre ;
0 gr. 130 le 10 octobre.
- g*) Ictère catarrhal : résultat négatif le 17 octobre.
- h*) Ictère catarrhal : traces le 7 novembre.
- i*) Cholécystite aiguë 0 gr. 0031,

sels biliaires par 24 heures (et d'ailleurs, seulement durant la première partie de l'affection).

Nous trouvons encore des doses comparables dans les travaux publiés antérieurement : E. Bischoff note 0 gr. 34 de sels biliaires par jour dans un ictère par rétention. G. Malkoff ne put déceler de sels biliaires que dans les $\frac{3}{4}$ des cas d'ictère. A. Jello et Lacace ne rencontrèrent les mêmes sels qu'en petite quantité.

Tout confirme donc bien nos résultats cliniques, et nous autorise à conclure que si les reins restent les grands émonctoires des sels biliaires, *ces corps du moins sont éliminés en quantité relativement faible dans les urines des grands ictères par rétention.*

Cette élimination peut même cesser complètement chez des malades dont l'obstruction cholédocienne est cependant incontestable. Gouget, rapporte, à ce propos, l'histoire d'un ictère lithiasique datant de plus de deux mois avec selles décolorées, et dont les urines, très riches en pigments, ne donnaient ni la réaction de Hay, ni celle de Pettenkoffer. Dans le même ordre d'idée, MM. Chabrol et H. Bénard citent l'observation « d'un ictère d'origine néoplasique dont les urines noir-verdâtre avaient une tension superficielle de 900 ».

Cette conclusion est valable également pour les *ictères par hépatite*, autant du moins que le processus de désintégration cellulaire n'a pas revêtu une allure massive. Dans ces cas, en effet, l'excrétion rénale elle-même est inhibée. Témoin ces grandes destructions du

foie au cours de l'éclampsie par exemple, où l'anurie vient signer l'existence d'un véritable « glaucome rénal ».

Les sels biliaires dans le sérum sanguin des ictériques.

Dans les observations que nous avons rapportées, nous avons signalé quatre fois la présence de sels biliaires dans le sérum sanguin.

Mais il s'en faut d'ailleurs que le sang de ces malades ait renfermé une grande abondance de glycocholates.

Bien au contraire *la quantité de sels biliaires y était des plus minimes*. Pour la plupart d'entre eux, en effet, le taux de la cholémie saline ne dépassait guère la limite de sensibilité de la réaction de Pettenkofer qui correspond, avec notre technique, au chiffre de 0 gr. 10 par litre.

Les chiffres que nous avons trouvés sont d'ailleurs en accord avec ceux indiqués par d'autres auteurs, en France, notamment par MM. Chabrol et Henri Bénard, à l'étranger par MM. E. Herzfeld et A. Haemmerli.

MM. Chabrol et H. Bénard ont examiné le sérum sanguin « d'une quinzaine d'ictériques, atteints respectivement de cancer du pancréas, de lithiase biliaire, d'ictère catarrhal, de spirochétose ictérigène ». Et ils ont été « surpris de constater » que le sang de ces malades ne renfermait qu'une quantité de sels biliaires avoisinant 10 centigrammes par litre.

De leur côté, MM. Herzfeld et Haemmerli arrivent à une conclusion analogue, en usant d'une technique diffé-

rente. Voici en grammes les résultats de leurs dosages dans le sérum sanguin. (1)

Comme on le voit, tous ces résultats concordent pour montrer la *faible teneur en sels biliaires du sérum sanguin au cours des ictères par rétention ou par hépatite*. Habituellement elle avoisine 0 gr. 10 par litre de sé-

(1) a) Mme M...

(Ictère par obstruction lithiasique).

21 mars.....	0,250	pour mille
19 avril.....	0,125	»
5 juin	0,125	»

b) M. R. H..., 44 ans.

(Ictère par tumeur vaticienne).

13 mars	0,125	»
19 mars	0,250	»
14 septembre.....	?	»

c) M. H. J..., 74 ans.

(Ictère par néoplasme hépatique).

30 octobre.....	0,031	»
-----------------	-------	---

d) M. F. R..., 58 ans.

(Ictère grave par angiocholite et hépatite)

13 mai.....	0,125	pour mille
17 mai.....	0,0625	»
7 juin.....	0,0625	»
18 juin.....	0,0625	»

e) M. O. M..., 22 ans.

(Ictère catarrhal).

15 mai.....	0,031	»
-------------	-------	---

f) M. L. A. ., 19 ans.

(Ictère catarrhal).

9 octobre..	traces	»
-------------	--------	---

rum. Parfois elle dépasse légèrement ce taux, plus souvent elle ne l'atteint pas (Six fois sur dix dans nos faits personnels).

C'est là un fait particulièrement digne de remarque et dont on ne saurait manquer de souligner l'intérêt.

Car ces chiffres sont loin de ceux que l'on devrait trouver s'il se produisait une résorption intégrale des 20 à 30 grammes de sels que la bile excrète quotidiennement.

Mais il y a plus, à côté de cette *pauvreté relative du sérum sanguin en sels biliaires*, un second point doit retenir l'attention : c'est la *discordance qui existe entre la rétention des sels et celle des pigments*. En effet, chez tous ces malades où les sels étaient retenus en si petite quantité, la *cholémie pigmentaire était considérable*, puisqu'elle atteignait en moyenne 1 gramme de bilirubine pour 1000. La proportion des sels était donc au moins dix fois inférieure à celle des pigments. Si l'on se rappelle que, dans la bile normale, les sels sont trente fois plus

g) M. T. H..., 28 ans.

(Ictère catarrhal).

17 octobre..... résultat négatif

h) M. K. P..., 26 ans.

(Ictère catarrhal).

7 novembre..... 0,031 pour mille

i) Mlle T. H..., 17 ans.

(Cholécystite aiguë)

..... 0,0625 »

abondants que les pigments, on comprend que certains auteurs, comme MM. Chabrol et H. Bénard aient pu, à ce propos, parler d'une véritable « dissociation au profit des pigments ».

Cette triple constatation admise : pauvreté des urines en sels, pauvreté du sérum en sels, prévalence des pigments par rapport aux sels dans le sérum comme dans l'urine il devient intéressant d'étudier directement *la bile au cours des ictères par rétention*.

La bile dans les ictères par rétention et par hépatite.

En effet, en dehors même des cas où le *drainage chirurgical du cholédoque* et de la *vésicule* permet de recueillir directement la bile retenue en amont de l'obstacle, la pratique de plus en plus courante du *tubage duodénal* a montré la présence constante de bile dans le duodénum, au cours des ictères par rétention, lesquels ne seraient ainsi que de « faux ictères rétentionnels » ou tout au moins des ictères avec rétention incomplète.

Le *tubage duodénal* est venu récemment nous apporter des résultats identiques. Si dans le cancer du pancréas l'obstruction des voies biliaires paraît absolue, il est rare que la rétention soit complète dans l'ictère lithiasique ou catarrhal.

Déjà, en 1921, MM. P. Carnot et E. Libert avaient été frappés de rencontrer un liquide duodénal fortement teinté en jaune et riche en bilirubine chez plusieurs malades présentant un syndrome typique d'ictère par

rétention. Plus récemment, chez un tel malade, Libert avait retiré en peu de temps 70 cc. d'un liquide fortement chargé de bilirubine. Hartziéganu avait signalé des cas semblables.

Nous même, dans le service de notre maître, le professeur Carnot, nous avons très fréquemment obtenu par tubage duodénal une certaine quantité de bile chez des malades présentant un ictère par rétention (lithiasique notamment).

Dans les mêmes conditions, MM. Chabrol et H. Bernard et Gambillard ont constamment trouvé une bile, peu abondante, mais très riche en pigments, et cette proportion très élevée de pigments (1/2000 au lieu de 1/3500) s'accompagnait d'une diminution notable des sels (3 gr. 50 au lieu de 10 gr.)

Contrôle expérimental de ces faits cliniques.

Tels sont les faits fournis par la clinique. Il nous a paru intéressant (notamment pour ce qui est des urines et du sérum sanguin) de les contrôler par l'expérimentation. Celle-ci est susceptible de réaliser des cas plus « purs » que ceux provoqués nés de la complexité des interréactions morbides. Nous avons donc procédé à deux sortes d'expériences :

a) Des ligatures du cholédoque pour réaliser l'ictère par obstacle mécanique ;

b) L'intoxication par l'huile phosphorée pour provoquer un ictère par hépatite.

1^o Résultats expérimentaux obtenus chez le chien après ligature du cholédoque.

Dans ces conditions, Mackay ne retrouve les sels biliaires que dans les 6 premiers jours qui suivent l'opération. W. Legg, Cashe, Fr. Müller, pensent de même qu'ils diminuent très rapidement pour n'exister finalement qu'à l'état de traces (Von Noorden).

Cette règle souffre cependant des exceptions. Témoins le cas rapporté par MM. Chabrol et H. Bénard, où la tension superficielle des urines se maintint aux environs de 700 pendant les 15 jours qui suivirent la ligature du cholédoque.

Avec M. H. Bénard nous avons pratiqué la ligature du cholédoque chez 3 chiens (1).

EXPÉRIENCE I. — Le premier était un fox pesant 8 kgs. Du 8 au 11 décembre la tension superficielle des urines se maintint entre 941 et 987 (pas de sels biliaires). La ligature du cholédoque est pratiquée le 11 à 15 heures. A 20 heures la *tension superficielle des urines* est déjà tombée de 987 à 809. Le 13 décembre elle atteint 695. Notre graphique n° 7 illustre cette chute.

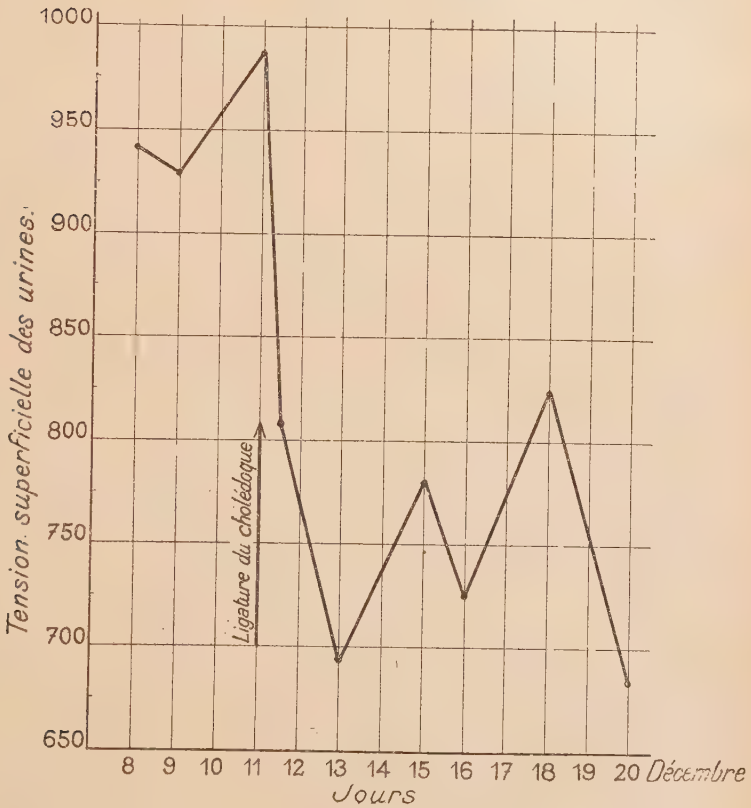
Son point le plus bas fut noté le 20 décembre où elle est de 681.

Notons d'ailleurs que cette tension très abaissée ne traduit qu'une cholurie saline de 0 gr. 70 à 1 gr. ‰.

Quant au *sérum sanguin*, la réaction de Pettenkoffer

(1) On trouvera, en appendice, le protocole détaillé de nos expériences.

négative les 12 et 13 décembre, y devient positive le 15 décembre, et reste ainsi jusqu'au 20.

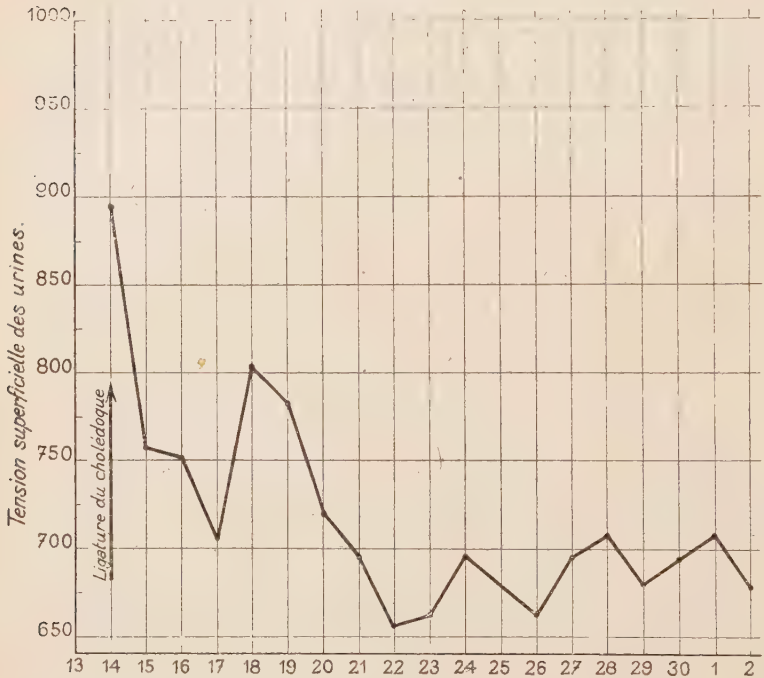


GRAPHIQUE N° 7

Ligature du cholédoque chez un chien : abaissement rapide de la tension superficielle de l'urine en rapport avec l'élimination des sels biliaires.

EXPÉRIENCE II. — Un chien de 10 kgs. a des urines dont la tension superficielle est de 897. Le 14 octobre on fait la ligature du cholédoque. Le 15 la *tension des urines*

tombe à 739. Elle est de 706 le 17. Elle atteint son chiffre le plus bas (658) le 22 (Cf. Graphique n° 8). Ces tensions traduisent une cholurie saline de 1 gramme à 1 gr. 50.



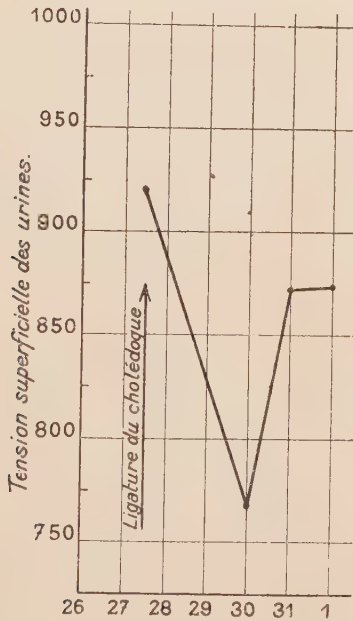
GRAPHIQUE N° 8

Ligature du cholédoque chez un chien : abaissement de la tension superficielle de l'urine en rapport avec l'élimination prolongée des sels biliaires.

Dans le *sérum sanguin* la réaction de Pettenkoffer est positive les 16, 17, 18 et 21 octobre. Elle devient douteuse le 27.

EXPÉRIENCE III. — Un chien de 13 kg. a des urines dont la tension superficielle est de 949. Le 28 janvier

on pratique la ligature du cholédoque. Le 20 la *tension des urines* est tombée à 771 (Cf. Graphique n° 9). La réaction de Pettenkofer est positive dans les urines.



GRAPHIQUE N° 9

Ligature du cholédoque chez un chien : abaissement passager de la tension superficielle de l'urine en rapport avec une élimination sensible des sels biliaires.

Comme on le voit, ces résultats expérimentaux sont superposables à ceux que fournit la clinique. La ligature du cholédoque détermine rapidement une cholurie saline manifeste. Chez notre premier chien, 5 heures après l'intervention la tension superficielle des urines était déjà tombée de 987 à 809.

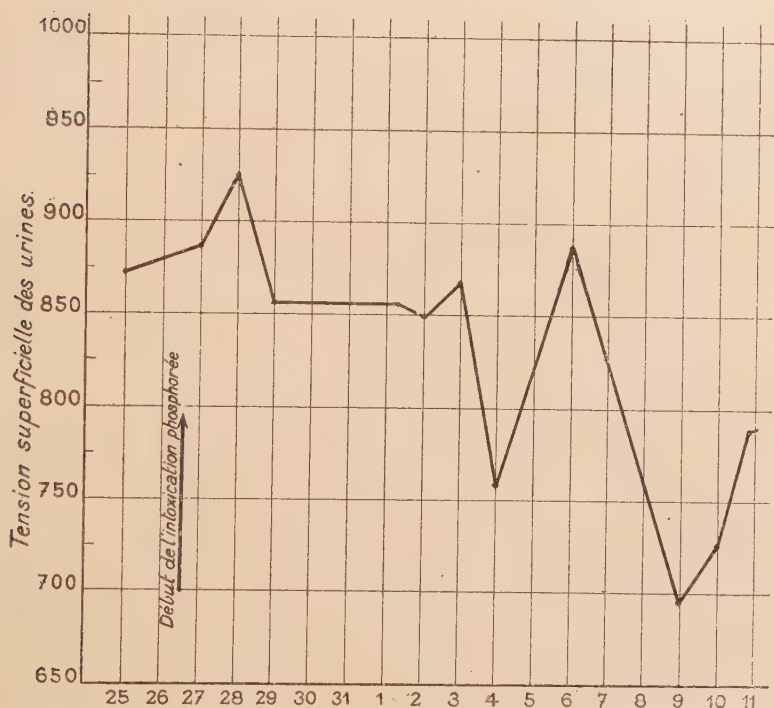
Mais pourtant les sels biliaires éliminés par les urines ne sont jamais très abondants, jamais aussi abondants en tout cas qu'ils devraient l'être si la totalité des sels biliaires retenus par la ligature cholédocienne étaient évacués par le rein. En effet, dans les expériences que nous venons de rapporter et dans lesquelles les chiffres de tension superficielle sont corrigés suivant les variations de chlorure de sodium dans l'urine, la quantité des sels biliaires éliminés oscille entre 0 gr. 50 et 1 gr. par litre d'urine, 1 gr. 50 au maximum. Il y a loin de ces chiffres à ceux qui traduisent la richesse normale de la bile en sels biliaires.

Si la clinique et l'expérimentation sont d'accord en ce qui concerne la cholurie saline, elles le sont aussi dans le domaine de la cholémie saline. Nous avons dit plus haut que, dans les ictères par rétention observés chez l'homme, la réaction de Pettenkoffer pratiquée sur le sérum sanguin, n'était pas toujours positive, et qu'en tout cas, les doses de sels biliaires décelés étaient égales ou peu supérieures à la limite de sensibilité de la réaction (0 gr. 10 à 0 gr. 20 de sels par litre de sérum). Nos constatations chez le chien sont absolument identiques. Il suffit de se reporter à nos protocoles d'expérience I et II pour s'en convaincre.

2° Résultats expérimentaux obtenus chez le chien après intoxication par l'huile phosphorée

Ayant vu, du point de vue des sels biliaires, le parallélisme qui existe entre l'obstruction cholédocienne pa-

thologique et la ligature expérimentale du cholédoque, nous avons tenu à nous entourer des mêmes garanties pour ce qui est des ictères par hépatites.



GRAPHIQUE N° 10

Intoxication phosphorée chez un chien : variations de la tension superficielle de l'urine en rapport avec l'élimination des sels biliaires

EXPERIENCE IV. — Un chien de 25 kilogs a été intoxiqué par de l'huile phosphorée (en injections sous-cutanées) à raison de 1 cc d'une solution de 1 % le premier jour, 2 cc d'une solution identique chacun des

7 jours suivants, 4 cc de la même solution les autres jours.

Le 25 janvier, avant le début de l'intoxication, les urines présentaient une tension superficielle de 873. Notre graphique n° 10 illustre ses variations. On voit que dans l'ensemble elle est décroissante avec son point le plus bas le 9 février. En corrigeant la tension suivant la teneur des urines en chlorure de sodium, la quantité de taurocholates éliminés ce jour par le rein est de 0 gr. 80. Les autres jours nous avons trouvé des chiffres de 0 gr. 15, 0 gr. 35, 0 gr. 20, 0 gr. 60, 0 gr. 25 ‰.

Notons que le taux de la cholestérine sanguine s'est élevé de 0 gr. 88 à 1 gr. 40.

Là encore les résultats expérimentaux viennent confirmer les résultats cliniques : *les sels biliaires ne sont qu'en petite quantité dans le sérum sanguin. Leur abondance est plus grande dans les urines. Mais elle n'est cependant pas celle que l'on s'attendrait à trouver si l'on se réfère à la quantité de sels biliaires que la bile contient. De toute façon, tant au cours des rétentions mécaniques que des hépatites il y a discordance entre la pauvreté en sels et la richesse en pigments.*

L'interprétation des faits.

Pour expliquer ce désaccord quatre hypothèses peuvent être soulevées.

1° Existe-t-il un seuil rénal très bas, beaucoup plus bas pour les sels que pour la bilirubine, grâce auquel les glycotaurocholates retenus dans le sang s'élimine-

raient par les urines, abondamment et rapidement ?

2° Se produit-il à la faveur de la cholémie saline, une fixation élective des sels sur certains organes, diminuant ainsi la quantité des glycocholates circulant ?

3° Les sels biliaires retenus dans l'organisme subissent-ils des modifications qui les masquent à nos moyens d'études ?

4° Y a-t-il lieu, enfin, de tenir compte de la circulation entéro-hépatique, définie selon la loi de Schiff ?

a) Existe-t-il un seuil rénal très bas, grâce auquel les glycotaurocholates retenus dans le sang s'élimineraient par les urines, abondamment et rapidement.

L'élimination rénale des sels biliaires existe incontestablement. La recherche des sels biliaires dans les urines ictériques le prouve assez.

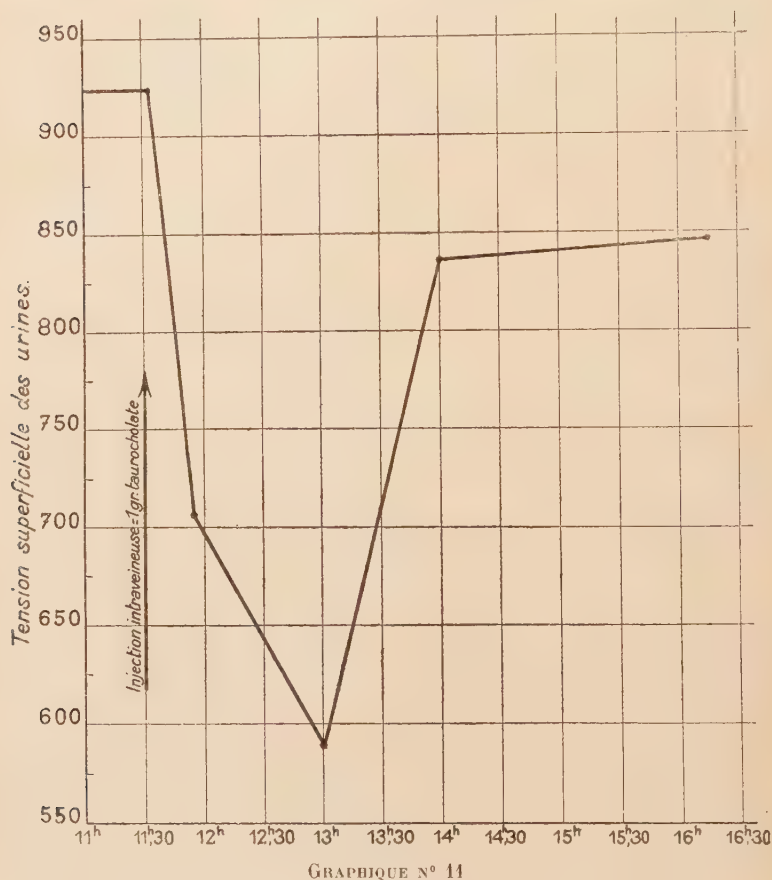
Il convient même de remarquer que les sels biliaires ont un seuil d'élimination rénale très bas. La présence anormale de ces substances dans le sérum sanguin est immédiatement suivie de leur passage dans l'urine. L'expérience suivante en fait foi.

EXPERIENCE V. — Chez un chien de 8 kgr. nous déterminons à 11 heures la tension superficielle des urines qui est de 922 (pas de sels biliaires).

A 11 h. 30 nous faisons une injection intraveineuse de 1 gr. de taurocholate de soude dilué dans 20 cc. d'eau chlorurée à 7 0/00. Le graphique n° 11 va nous permettre de suivre l'élimination urinaire de ce sel.

On voit l'injection intraveineuse de 1 gr. de taurocholate être suivie, au bout d'un quart d'heure,

d'une élimination urinaire très importante. La tension superficielle de l'urine tombe de 922 à 708 (cette tension



Injection intraveineuse de taurocholate à un chien : abaissement passager de la tension superficielle de l'urine en rapport avec l'élimination rapide de ce sel.

correspondant à une dose de taurocholate comprise entre 0,60 et 0,90 par litre d'urines).

L'élimination urinaire atteint son maximum 1 h. 1/2

après l'injection. L'échantillon d'urine recueilli à 13 h. présente, en effet, la plus faible tension superficielle (590). Bientôt après l'élimination urinaire diminue et la tension remonte : 836 à 14 heures ; 843 à 16 h. 15. Parallèlement à cette « fuite rénale » du taurocholate, la cholémie saline baissait avec rapidité : positive 10 minutes après l'injection, la réaction de Pettenkofer était négative 2 heures après, c'est-à-dire qu'à ce moment le sérum sanguin de l'animal contenait moins de 0 gr.10 de taurocholate par litre.

Cette diffusibilité des sels biliaires et la rapide excrétion rénale qui en est la conséquence contribue très certainement à diminuer dans de notables proportions la teneur du sérum pathologique en glycotaurocholates. Mais elle ne semble pas le seul facteur en cause.

En effet, la complexité des processus pathologiques ne saurait être ramenée dans ses éléments à ce qui se passe quand on injecte du taurocholate dans le courant circulatoire d'un chien.

Pour ne prendre qu'un de ces éléments, il existe toujours, dans les cas morbides, une atteinte de la cellule hépatique, cette atteinte pouvant être fonctionnelle ou organique, importante ou minime, primitive ou secondaire.

D'ailleurs les renseignements que nous ont fournis les cas cliniques ou expérimentaux nous permettront de conclure : *la quantité de sels biliaires éliminés par l'émonctoire rénal au cours des ictères par rétention est insuffisante pour rendre compte de la faible cholémie saline.* (même en tenant compte de la poussée éliminatrice des premières heures).

b) *Se produit-il, à la faveur de la cholémie saline, une fixation élective des sels sur certains organes ?*

S'il en est ainsi, peut-être faut-il invoquer, à côté de l'élimination rénale, un *facteur tissulaire* qui fixerait une quantité plus ou moins considérable de sels biliaires et en diminuerait d'autant l'excrétion.

Avec le Dr H. Bénard nous avons essayé de préciser ce point en mettant en contact une solution faible de sels biliaires (1/3000 environ) avec des globules rouges et des émulsions des différents parenchymes (foie, rein, rate, cerveau, muscle). Au bout d'une heure à l'étuve à 37°, on centrifugeait et l'on comparait l'indice de départ à l'indice stalagmométrique du liquide décanté.

Ces expériences effectuées *in vitro*, mais sur des parenchymes recueillis vivants, montrent que seule l'*émulsion de parenchyme hépatique* s'est montrée douée d'un pouvoir fixateur d'ailleurs léger (1).

(1) a) Sang citraté de lapin.

Globules lavés dans NaCl à 9/1000.

Mis cinq minutes en contact avec une solution de sels biliaires dans Na Cl à 9 ‰.

Avant l'expérience cette solution donnait 113 gouttes au compte-gouttes de Duclaux. Après l'expérience : 112 gouttes.

b) Globules rouges de lapin mis en contact 1/2 heure avec une solution de sels biliaires dans NaCl à 9/1000. Avant l'expérience cette solution donnait 114 gouttes au Duclaux. Après l'expérience : 114 gouttes.

c) Un cobaye est tué par saignée. Aussitôt après la mort on prélève différents organes que l'on coupe en petits morceaux et que l'on lave dans une solution chlorurée à 9/1000,

Il est possible qu'au cours des rétentions biliaires le foie retienne et emmagasine une certaine quantité de glycothauchole qui, mise ainsi en réserve, échappe à la déperdition par les urines.

A l'appui de cette conception, viennent plaider cer-

— Puis on les plonge dans une solution de sels biliaires où on les laisse pendant une heure à l'étuve à 37°

Cette solution de sels biliaires donne au Duclaux 119-120 gouttes.

Après contact avec les organes on a les chiffres suivants :

Le liquide qui surnage le foie et la rate donne.	111-111	gouttes
— — rein et surrénales ...	118-119	»
— — muscle et cœur.....	1118-119	»
— — cerveau et bulbe	119-120	»

Après 24 heures de contact on a les chiffres suivants :

Solution témoin de sels biliaires..	119	gouttes
Liquide surnageant foie et rate....	107	»
— — rein et surrénales	114	»
— — muscle et cœur..	113	»
— — cerveau et bulbe	114	»

d) Cobaye tué par saignée. Immédiatement après la mort on prélève le foie que l'on coupe en petits morceaux et que l'on lave dans une solution chlorurée à 9/1000.

Puis on les plonge dans une solution de sels biliaires où on les laisse à l'étuve à 37° pendant une heure et pendant une heure et demie.

Cette solution de sels biliaires donne au départ : 123-124 gouttes.

Après une heure le liquide surnageant donne : 119-120.

Après une heure et demie le liquide surnageant donne : 117-118.

(On s'est assuré, au préalable, que le séjour à l'étuve à 37 ne modifiait pas la stalagmométrie de la solution de sels biliaires).

taines constatations récentes de E. Herzfeld et A. Haemmerli. A l'autopsie d'animaux ayant subi une ligature du cholédoque, ces auteurs ont, en effet, trouvé dans le foie, débarrassé de sa bile, une forte proportion de sels biliaires. Nous donnons ci-dessous les résultats de leurs dosages (1).

c) *Les sels biliaires retenus subissent-ils des transformations qui les masquent à nos moyens d'étude ?*

Parallèlement à cette fixation sur différents organes, les sels biliaires retenus dans l'organisme sont susceptibles de subir toute une série de modifications qui les masquent à nos moyens d'étude.

Ce que nous savons des relations de l'acide cholalique et de la cholestérine d'une part, et du taux élevé de la cholestérinémie dans les ictères par rétention d'autre part, nous laisse entrevoir l'une des modalités possibles de ces transformations.

En effet, l'acide cholalique, comme la cholestérine est fait de quatre noyaux benzéniques hydrogénés.

(1)	Organes	Sels biliaires ‰ (milligrammes)
	—	—
a)	Substance blanche cérébrale	3
b)	Corticalité cérébrale.....	3
c)	Tissu adipeux sous-cutané.	12,5
d)	Muscle cardiaque.....	6,25
e)	Muscles	6,25
f)	Foie.....	50
g)	Reins	25
h)	Rate.....	3

La différence (de C^{21} à C^{27}) des deux formules tient à ce que la cholestérine contient dans sa chaîne latérale un isopropyle de plus. Or, par oxydation, en amputant cette chaîne de trois atomes de C, Windaus a réussi à passer du pseudocholestane, dérivé de la cholestérine à l'acide cholalique qui avait été déjà obtenu par H. Wieland à partir des acides biliaires.

Devant cette parenté chimique évidente, Chauffard et ses élèves, Laroche et Grigaut, pensent que l'acide cholalique est une forme d'élimination de la cholestérine. Cette dernière subirait dans le foie une oxydation plus complète que dans les autres tissus. Et, pour Grigaut, il y aurait un véritable balancement entre l'excrétion des sels biliaires et la rétention de la cholestérine. Les sels biliaires retenus en excès se transformeraient par une évolution inverse de la précédente en cholestérine. Toute atteinte à la fonction secréto-excrétrice du foie amènerait donc dans l'organisme une accumulation de cholestérine. Ainsi s'expliquerait l'hypercholestérinémie dans les ictères.

En ce qui concerne l'évolution de la cholestérine vers les sels biliaires, les expériences de E. Von Gylharz, A. Fuchs, O. von Fürth montrent effectivement une augmentation des sels biliaires à la suite d'une ingestion de cholestérine. Mais celles de Goodmann sont moins démonstratives. En nourrissant des chiens avec des biscuits azotés qu'il additionne de sang laqué, de blanc d'œuf, de cervelle de veau, Goodmann constate bien que la bile excrétée renferme une quantité anormale d'acide cholalique, mais il attribue aux albuminoïdes plus en-

core qu'aux lipoides cette production exagérée de sels biliaires.

Luigi d'Amato, qui a repris les recherches de Goodmann, note, lui ausssi, une augmentation des acides biliaires, mais, si faible, dit-il, qu'elle reste dans les limites des causes d'erreur imputables aux techniques et aux variations physiologiques.

Dans toute une série d'expériences, Foster, Hooper et Whipple ont été plus catégoriques encore. La cholestérine ingérée à la dose de 3 à 4 grammes avec ou sans addition de taurine leur a paru sans effets sur l'élimination biliaire de l'acide taurocholique. Même constatation avec le sang laqué pris par la bouche ou injecté dans les veines.

Quant au processus inverse : transformation des sels biliaires en cholestérine, aucune expérience ne vient en prouver la réalité d'une façon absolue.

En présence de ces résultats contradictoires il serait intéressant de reprendre les expériences de la façon suivante :

1) Lier le cholédoque d'un chien et doser chaque jour la cholestérine sanguine d'une part ; les sels biliaires de la bile et de l'urine d'autre part ;

2) Lésér le foie d'un chien en l'intoxiquant à l'huile phosphorée par exemple et procéder aux mêmes dosages que précédemment.

On verrait ainsi si la cholestérine sanguine et les sels biliaires formant une somme constante, la diminution d'un des termes de l'équation donne lieu à une augmentation correspondante de l'autre.

Nous nous sommes efforcé de réaliser ces expériences mais jusqu'ici des difficultés d'ordre technique ne nous ont pas permis d'arriver à des conclusions fermes. Ce que nous pouvons dire c'est que l'injection intra-veineuse de cholestérine ne nous a pas semblé augmenter la production des sels biliaires (tout au moins dans les conditions où nous avons opéré) (1).

On peut donc conclure : 1° cette transformation des sels biliaires en cholestérine est une hypothèse séduisante qui se fonde surtout sur la parenté chimique entre le noyau cholalique et de la cholestérine et sur la possibilité de passer expérimentalement de la cholestérine au noyau cholalique.

(1) Chien 19 kgs., anesthésie chloralose.

A 4 heures : ligature du cystique, fistule du cholédoque.

A 4 heures 1/2 : on recueille par la fistule cholédocienne 6 cc. de bile. Cette bile diluée 20 fois donne, au Duclaux, 125 gouttes.
Pigments 1/600.

A 5 heures : on recueille 5 cc. de bile.

Diluée 20 fois : 121-122 gouttes.

Pigments 1/440.

A ce moment on fait une injection intra-veineuse de 1 gramme de cholestérine dissout dans 15 cc. d'oléate d'éthyle à chaud.

A 5 h. 1/2 : on recueille 4 cc. de bile.

Diluée 30 fois : 118 gouttes.

Pigments : 1/440.

A 6 h. : on recueille 4 cc. de bile.

Diluée 20 fois : 116 gouttes.

Pigments : 1/440.

A 6 h. 1/2 : recueille 1 cc. 1/2 de bile.

Diluée 20 fois : 117 gouttes.

Pigments : 1/440.

2° L'hypercholestérimie signalée au cours des ictères rétentionnels semble fournir un argument de présomption à cette transformation chimique.

Notons cependant que, pour l'expliquer, une autre éventualité peut être envisagée : un trouble de la fonction hépatique est capable de produire cette hypercholestérimie, non par passage des sels biliaires retenus à la cholestérine, mais par absence de transformation de la cholestérine en sels biliaires. On ne peut actuellement aller plus loin.

d) *Résorption des sels biliaires par l'intestin ; circulation entéro-hépatique : loi de Schiff.*

Il existe enfin une autre hypothèse qui peut aider à expliquer la faible cholémie saline dans les ictères par rétention : c'est celle d'une résorption des sels biliaires à la surface de l'intestin et d'une circulation entéro-hépatique de ces corps.

Hoppe-Seyler posa le premier la question de savoir si les sels biliaires déversés en excès dans l'intestin pouvaient être résorbés et revenir ainsi dans la circulation sanguine. Röhrig, en 1863, y répondit en déterminant, chez le lapin, la mort ou le ralentissement du pouls par injection intra-rectale d'une solution de cholate de soude (8 cc. d'une solution à 5 %).

Mais c'est Schiff qui, en 1870, démontra l'existence, à l'état physiologique, d'une circulation entéro-hépatique des sels biliaires.

En effet, lorsqu'on étudie l'élimination intestinale des sels biliaires chez un chien dont le cholédoque n'est

pas fistulisé, on est frappé de ce fait que l'acide taurocholique n'est point décelable sur toute l'étendue du tractus intestinal. On ne peut le mettre en évidence que dans la portion supérieure de l'intestin grêle. Il fait par contre complètement défaut, de même que la taurine et le glyocolle dans les segments sous-jacents. Seul l'acide cholalique peut être retrouvé dans le gros intestin, mais en proportions fort minimales (1/10 environ de la masse cholalique que le foie excrète quotidiennement sous forme de taurocholate de soude).

Pour expliquer cette diminution progressive des acides biliaires au long du tractus intestinal Schiff émit l'hypothèse d'une circulation entéro-hépatique. Il pensa que les acides biliaires étaient résorbés par la muqueuse intestinale, revenaient au foie en suivant le cours de la veine porte, et étaient excrétés à nouveau par la voie du canal cholédoque.

Différents faits plaident en faveur de cette conception.

a) La bile de chien ne contient que du taurocholate de soude. Cependant si l'on fait ingérer à un chien du glycocholate de soude (ou du cholate de soude et du glyocolle) on trouve du glycocholate dans la bile de l'animal (A. Weiss).

b) La bile de bœuf introduite en petite quantité dans l'intestin d'un cobaye se retrouve ultérieurement dans la bile excrétée par les voies biliaires du cobaye.

c) Récemment et dans le même ordre d'idées, E. Wertheimer a publié une expérience de vérification fondée sur ce fait que le chlorure de baryum ne précipite pas

la bile de chien et donne avec la bile de porc un précipité d'hypocholate. Or, en injectant de la bile de porc dans le duodénum d'un chien dont on recueille la sécrétion biliaire par canule cholédocienne, on constate qu'au bout de vingt minutes cette bile donne un précipité par le chlorure de baryum. Ce précipité fournit une réaction de Pettenkoffer positive. Les résultats restent les mêmes après ligature de toutes les branches de l'artère hépatique. La résorption n'a donc pu se faire que par la veine porte.

d) De leur côté Foster, Hooper et Whipple, Wisner et Whipple, arrivent à des conclusions analogues en faisant ingérer à des chiens des quantités déterminées d'acide taurocholique et en recherchant dans quelle mesure cet acide a augmenté dans la bile sécrétée par l'animal.

Tous ces faits expérimentaux tendent bien à prouver la réalité d'une circulation entéro-hépatique. Mais plusieurs auteurs se sont élevés contre l'idée d'un cycle aussi fermé que le supposait Schiff. En effet, on peut observer une abondante sécrétion d'acides biliaires chez les chiens porteurs d'une canule de Dastre, chez lesquels, par conséquent, aucune résorption intestinale ne doit être possible. Et, d'autre part, MM. Chabrol et H. Bénard ont pu constater chez un chien, après ligature du cholédoque, que l'excrétion urinaire des sels biliaires ne se modifiait pas sensiblement au fur et à mesure que l'on s'éloignait de la date de l'opération. « Au 25^e jour, disent ces auteurs, la tension superficielle des urines était voisine de 700 (environ 1 gramme de

sels biliaires par litre), fort comparable à celle que nous avons notée à la fin de la première semaine ». Nous avons vu plus haut que, d'après la plupart des auteurs classiques, les sels biliaires ne sont plus retrouvés dans les urines six jours après la ligature du cholédoque.

Pour expliquer ces résultats discordants, deux interprétations se présentent.

Certains physiologistes pensent avec Stadelmann que l'animal lèche sa plaie à l'insu de l'expérimentateur et reconstitue ainsi le cycle entéro-hépatique. C'est possible.

D'autres font jouer un rôle considérable à l'alimentation azotée qui n'est pas toujours nettement définie chez les animaux mis en expérience. C'est encore possible, car l'on sait toute l'importance que présente ce facteur protéique dans la genèse des éléments constitutifs des sels biliaires.

Quoi qu'il en soit, cette longue discussion physiologique n'a pas qu'un intérêt théorique. C'est pourquoi, restant sur le terrain clinique, nous nous sommes demandé si certaines constatations pathologiques ne venaient pas appuyer l'idée d'une résorption intestinale et d'une circulation entéro-hépatique et si, en retour, la loi de Schiff ne pouvait fournir la raison majeure de certaines variations notées dans l'excrétion urinaire et biliaire des sels biliaires.

Pour cela, nous avons pratiqué des dosages comparatifs de pigments et de sels biliaires chez un lithiasique que nous avons observé avec MM. Chabrol et H. Bénard.

Nos dosages ont été effectués durant deux périodes : d'abord pendant la phase de drainage chirurgical, réalisé par un tube en T introduit dans le cholédoque ; puis, une quinzaine de jours après, une fois le drain retiré, et la fistule cicatrisée, en faisant appel au drainage des voies biliaires par le tube d'Einhorn. Nous avons constaté :

A. Pigments biliaires. — L'excrétion des pigments biliaires resta sensiblement la même pendant toute la durée de l'expérience, c'est-à-dire pendant un laps de temps qui ne fut pas inférieur à un mois.

Il est à noter que le malade ne présentait ni subictère, ni cholurie appréciables pendant les jours qui précédèrent l'opération.

Nous donnons ci-dessous les chiffres que nous avons enregistrés (1).

(1) Pigments biliaires excrétés.

1° Drainage chirurgical :

DATES	PAR LITRE	PAR 24 HEURES
13 mars	0 gr. 96	0 gr. 77 de bilirubine.
14 mars	1 gr. 50	0 gr. 45 —
15 mars	1 gr. 80	0 gr. 76 —
16 mars	1 gr. 90	0 gr. 79 —
17 mars	1 gr. 04	0 gr. 85 —
18 mars	1 gr. 04	0 gr. 78 —
19 mars	1 gr. 14	0 gr. 70 —
24 au 26 mars	0 gr. 76	0 gr. 40 —

2° Drainage médical (Tube d'Einhorn)

31 mars	0 gr. 512
17 avril	0 gr. 550

B. Sels biliaires. — L'étude des sels biliaires mérite de retenir plus longuement notre attention. Nous donnons en note les résultats de nos dosages (1).

Comme on le voit, le drainage externe des voies biliaires ne nous donna, pendant une quinzaine de jours, qu'une quantité de sels relativement faible : 6 grammes par litre en moyenne. Cependant, la teneur de la bile en pigments était sensiblement normale. Le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ que nous désignons sous le nom d'*indice biliaire*, se trouvait, de ce fait, notablement abaissé. Il était de l'ordre de 6 en moyenne (au lieu de 30 à 40, chiffre normal). Ce fut seulement au dix-huitième jour suivant l'intervention, lorsque le drainage externe fut terminé et que nous eûmes recours au tubage d'Einhorn, que la *quantité des sels augmenta brusquement* par rapport à celle des pigments.

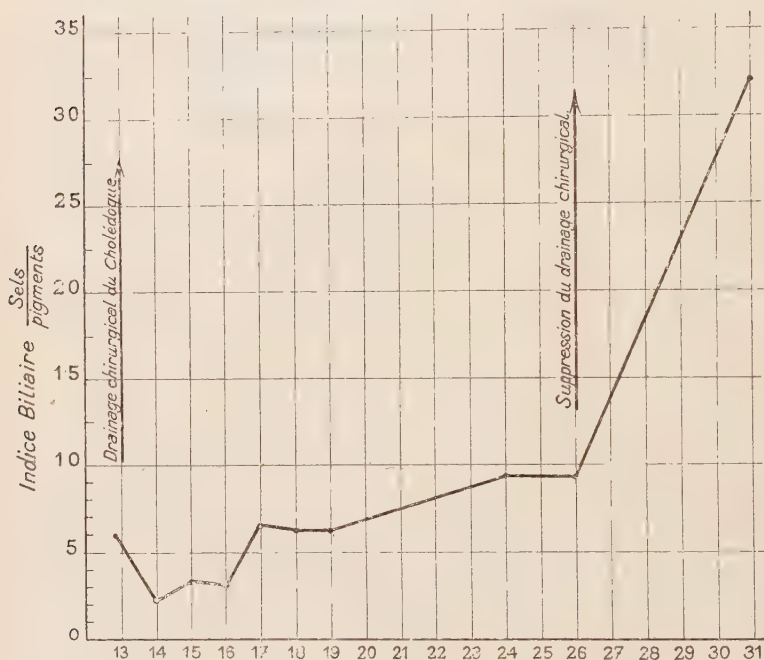
(1) Quantité de sels biliaires.

	1° Drainage chirurgical :		INDICE BILIAIRE
	PAR LITRE	PAR 24 H.	$\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$
13 mars	5 gr. 40	4 gr. 32	5,6
14 mars	3 gr. 60	1 gr. 08	2,37
15 mars	6 gr.	2 gr. 55	3,36
16 mars	6 gr.	2 gr. 50	3,42
17 mars	6 gr. 60	5 gr. 40	6,70
18 mars	6 gr. 60	5 gr.	6,20
19 mars	7 gr.	4 gr. 34	6,16
24 au 26 mars ...	7 gr.	3 gr. 67	9,24

2° Drainage médical (Tube d'Einhorn)

31 mars	10 gr.	32
---------------	--------	----

Le 31 mars, cinq jours après la suppression du drain chirurgical, nous notions 10 grammes de sels par litre pour une quantité de bilirubine de 1 p. 3.200. L'indice



GRAPHIQUE N° 12

Variation de l'indice biliaire ($\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$) pendant le drainage chirurgical du cholédoque et après suppression de ce drainage, chez une malade opérée de calcul du cholédoque.

Cette courbe montre la faible teneur de la bile en glycothaucholes pendant toute la durée du drainage chirurgical et la brusque augmentation de ces sels dès que la bile reprit son cours intestinal normal.

biliaire remonta de ce fait au chiffre de 32. Notre graphique n° 12 traduit bien cette brusque et considérable

remontée de l'indice biliaire (done des sels) aussitôt que le drainage chirurgical fut supprimé et que la bile put reprendre son cours intestinal normal.

Cette observation est l'illustration chez l'homme des constatations faites par Schiff sur l'animal. Chez notre opérée, une dérivation cholédocienne avait entraîné momentanément une diminution sensible de l'excrétion des sels biliaires. Le drainage supprimé, le cycle s'est trouvé rétabli et l'indice biliaire est *redevenu* normal.

Tels sont les différents facteurs qui peuvent expliquer la faible cholémie saline au cours des ictères par rétention : *élimination urinaire rapide, fixation tissulaire, transformations chimiques, rupture du cycle entéro-hépatique*. Tous ces éléments dont l'importance varie suivant chaque cas peuvent agir dans le même sens et provoquer l'appauvrissement, réel ou apparent, de l'organisme en sels biliaires. Peut-être convient-il de faire intervenir en outre deux autres causes : l'alimentation tout d'abord, une élimination de sels biliaires par l'intestin ensuite.

Nous avons dit plus haut que les aliments azotés étaient une source importante de sels biliaires. Il n'y a donc rien d'étonnant à voir la production de ces substances diminuée chez des malades qui, pour la plupart, sont soumis au *régime lacté*.

En second lieu, il est possible aussi que les sels biliaires retenus en excès soient, dans certaines conditions *éliminés par l'intestin*. C'est du moins ce que tendraient à prouver certains dosages récents effectués dans les

fèces par MM. Herzfeld et Haemmerli. Tant chez l'homme au cours des ictères par rétention, que chez l'animal après ligature du cholédoque, ces auteurs ont trouvé dans les matières fécales, une quantité assez abondante de sels biliaires : 562 milligrammes par exemple en 24 heures, dans un ictère dû à une tumeur de l'ampoule de Vater ; de 100 à 200 milligrammes dans les autres ictères de leur statistique (1). Il y aurait donc dans ces cas une élimination intestinale des sels biliaires, analogue à l'élimination azotée qui s'observe au cours de syndromes azotémiques.

En tout cas, et quelles que soient les interprétations acceptées, le fait clinique indiscutable, c'est la *faible teneur en sels biliaires du sérum sanguin dans les ictères par rétention*. Nous avons vu également, au cours des mêmes ictères, que la cholurie saline, pour importante qu'elle fût, n'était pas cependant aussi abondante qu'on eut pu le penser. Nous pouvons aller plus loin.

Nous avons déjà signalé quels documents précieux le *drainage du cholédoque*, que les chirurgiens pratiquent dans l'ictère lithiasique, était susceptible de fournir à cet égard.

Dans une observation que nous rapportons plus haut (p. 113) le dosage des sels biliaires effectué sur la première bile qui s'écoula du drain chirurgical, nous donna le chiffre de 4 gr. 32 par vingt-quatre heures (5 gr. 40 par litre). Et pendant quinze jours l'élimination des sels

(1) Nous avons dit plus haut (p. 71) qu'à l'état normal il était exceptionnel de déceler les sels biliaires dans les fèces.

par le drain resta relativement faible : 6 grammes par litre en moyenne, tandis que la teneur de la bile en pigments était sensiblement normale.

Dans un cas similaire de drainage chirurgical du cholédoque pour ictère lithiasique, la bile que nous avons recueillie immédiatement après l'opération contenait 4 gr. de sels biliaires par litre, avec un indice colorimétrique de 1/800. (Echelle de Gilbert).

D'autres auteurs ont apporté des chiffres de même ordre.

Yeo et Herroun ont indiqué 0 gr. 53 de taurocholate et 1 gr. 65 de glycocholate de soude par litre. De leur côté, MM. Chabrol et H. Bénard citent le cas d'un malade ictérique dont les matières étaient complètement décolorées et qui éliminait par sa fistule biliaire une quantité de sels de l'ordre de 4 gr. par 24 heures. Ce chiffre resta sensiblement le même dans les cinq examens qui furent pratiqués, aussi bien dans les premières heures qu'au trentième jour qui suivit l'opération chirurgicale.

Comme on le voit, là encore, les résultats sont pour surprendre. Ces quelques grammes trouvés dans la bile après l'intervention, sont loin des 18 à 20 grammes de sels biliaires par litre, qui représentent la normale.

De ces résultats une *conclusion générale* se dégage. **Chez les sujets atteints d'ictère par rétention ou par hépatite, non seulement l'examen du sérum sanguin, l'analyse des urines montrent une singulière pauvreté en sels biliaires, mais encore la bile elle-même telle qu'elle est au-**

dessus de l'obstacle ou telle qu'on la recueille par le tubage duodénal est pauvre en sels. Seuls les pigments sont abondants partout. Tout s'accorde donc pour montrer que « *la quantité de sels biliaires éliminée par l'organisme est relativement faible* », très inférieure en tout cas à celle qui devrait être excrétée s'il se produisait une résorption et une élimination intégrale d'une bile physiologique.

Les sels biliaires se comportent ainsi d'une *façon toute différente des pigments*, puisque dans de tels cas la cholurie pigmentaire est intense, la cholémie élevée, la bile riche en pigments.

Cette discordance nous conduit à étudier les ictères dissociés.

LES ICTÈRES DISSOCIÉS

Il n'est pas nécessaire de définir longuement ce qu'on entend par ce terme. Ce sont les ictères dans lesquels la rétention porte non sur la totalité des deux principaux éléments constitutifs de la bile normale (sels, pigments), mais seulement sur l'un d'entre eux. Ces faits ont été bien étudiés par-MM. Widal, Abrami, Lemierre et Brulé.

Ces auteurs ont attaché au mot « dissocié » une signification pathogénique et un sens absolu.

Peut-être conviendrait-il de prendre ce terme d'ictère dissocié non dans un sens pathogénique, mais dans une acception simplement clinique et de faire rentrer dans ce cadre tous les cas où la rétention prédomine nettement sur l'un des deux éléments.

Quoi qu'il en soit, il est classique de distinguer 2 types d'ictère dissocié :

- a) Les ictères dissociés au profit des pigments ;
- b) Les rétentions dissociées au profit des sels.

1° Ictères dissociés au profit des pigments

Que nous montre à cet égard la clinique ? Existe-t-il des ictères dissociés purement pigmentaires ? Il n'en faut pas douter, car tels sont *les ictères hémolytiques*.

Bien avant Leyden, l'école de Gubler avait vu que l'absence de sels biliaires dans les urines constituait l'un des traits dominants de l'ictère d'origine sanguine. Cette notion a été pleinement confirmée par tous les travaux modernes, notamment ceux de Chauffard, de Widal, Lemierre, Abrami et Brulé.

Dans l'ictère hémolytique, les sels biliaires passent librement dans l'intestin où ils participent à la digestion des graisses (épreuve des hémocopies de Lemierre et Brulé). On ne les retrouve pas dans le sang circulant avec la technique que nous avons indiquée. On ne les voit pas abaisser la tension superficielle des urines. A cet égard, chez six malades atteints d'ictère chronique splénomégalique ou d'anémie pernicieuse ictérigène, MM. Chabrol et H. Bénard ont noté des tensions de 950-980. Donc une absence de sels biliaires.

Le tubage duodénal fournit d'ailleurs la preuve la plus démonstrative de cette *biligénie dissociée* qui est à la base des ictères par hyperhémolyse. Le liquide duodénal retiré par la sonde d'Einhorn montre en effet, une quantité de sels normale pour une proportion de pigments très augmentée. Chez un malade atteint d'ictère chronique splénomégalique, MM. Gilbert, Chabrol et H. Bénard ont trouvé dans le liquide duodénal 24 grammes de sels par litre pour un chiffre

considérable de pigments : 1/260 (1). L'indice $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ ne dépassait pas 6,2 au lieu de 30, chiffre normal. Et les mêmes auteurs rapprochent de ces faits deux cas de cholémie familiale dans lesquels l'indice $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ était également inférieur à la normale.

L'ictère hémolytique, qu'il résulte d'une fragilité globulaire anormale ou qu'il dépende d'un processus pathologique d'hyperhémolyse s'exerçant sur les hématies, réalise donc bien le type même de l'ictère dissocié purement pigmentaire. Dans tous les cas, en effet, il s'agit d'un processus de biligénie pigmentaire extra-hépatique sans modification du régime des sels biliaires.

Les faits de cet ordre mis à part, nous savons ce que l'on observe dans les *ictères par rétention* dus à l'obstruction calculieuse ou néoplasique du cholédoque. Dans ces cas, tous les éléments de la bile — sels et pigments — sont retenus parallèlement. Mais nous avons vu que, rapidement, cet ictère tendait à une *dissociation relative au profit des pigments*, en raison de la diminution progressive des sels. Il y a donc discordance entre la cholémie pigmentaire et la cholémie saline.

Un troisième ordre de fait comprend les *ictères par hépatite*, infectieuse ou toxique, au cours desquels on peut observer un défaut de parallélisme entre la réten-

(1) On sait que MM. Gilbert et Herscher ont dressé un tableau pour la cholémimétrie du sérum, qui peut s'appliquer à la cholémimétrie en liquide duodénal, moyennant certaines modifications dans les calculs,

tion des sels et celle des *pigments*. MM. Lemierre, Abrami et Brulé ont notamment insisté sur les phases de dissociation qui se voient parfois au décours des ictères catarrhaux, plus rarement à leur début.

Nous même avons observé des phases analogues dans l'observation d'ictère catarrhal que nous avons rapportée plus haut (observation 3, page 74).

Le graphique n° 6 (page 75) montre les variations que subit la tension superficielle des urines de cette malade, en rapport avec l'élimination des sels biliaires, nous avons déjà insisté sur ces variations.

Expérimentalement MM. Fiessinger et Lyon-Caen, Lemierre et Brulé ont pu reproduire des ictères dissociés soit par injection de phosphore, soit à l'aide de cytotoxine hépatique ou d'acide picrique. Nous avons nous-même indiqué plus haut, (page 97) les variations de tension superficielle que nous avons notées dans les urines d'un chien au cours d'une intoxication phosphorée.

Donc, dans tous les cas d'ictère par rétention ou par hépatite, la dissociation joue toujours au profit des pigments.

2° Rétentions dissociées au profit des sels :

Mais à côté de ces ictères où la rétention des pigments est soit exclusive (ictère hémolytique), soit nettement plus considérable que celle des sels (ictère par rétention ou par hépatite) *existe-t-il des faits de rétention saline pure* ? Pour répondre à cette question il convient de rechercher les sels biliaires chez des sujets non icté-

riques, mais chez lesquels on peut soupçonner une perturbation des fonctions hépatiques, soit en raison d'une affection organique du foie (cirrhose, cancer, lithiase, foie cardiaque), soit du fait d'une maladie infectieuse, d'une intoxication, ou de tout autre trouble fonctionnel pouvant retentir sur le foie.

Prenons les CIRRHOSSES du foie : la présence de sels biliaires dans l'urine est loin d'y être constante. Dans la statistique de MM. Chabrol et H. Bénard, sur dix observations de cirrhose, nous ne trouvons que 6 cas où la tension superficielle soit inférieure à 850.

Cependant le tubage duodénal retirait une bile contenant 12 à 15 grammes de sels biliaires et l'indice biliaire était sensiblement normal.

Si nous nous référons à ce que nous avons observé, la tension superficielle des urines est variable. Parfois nous l'avons trouvée abaissée de peu, mais souvent elle reste normale. Actuellement encore nous observons une cirrhose éthylique hypertrophique avec ascite, où la stalagmométrie nous a donné 107 gouttes, soit une tension de 914, avec 5 gr. 26 de chlorure de sodium dans l'urine (et réaction de Hay positive, mais Pettenkoffer négatif). C'est dire que l'élimination urinaire des sels biliaires est très inconstante et toujours très faible au cours des cirrhoses.

Dans le FOIE CARDIAQUE, un chiffre de tension de 850 n'est noté que 4 fois sur 8.

Au contraire, dans le CANCER DU FOIE la tension superficielle des urines est régulièrement abaissée. Cinq malades ont donné des chiffres de tension inférieurs à

850, ce qui constitue, pour MM. Chabrol et H. Bénard une sérieuse présomption en faveur de la cholurie saline.

Au cours de la LITHIASÉ BILIAIRE non compliquée d'ictère, les urines présentent une tension superficielle assez variable. MM. Chabrol et H. Bénard indiquent le chiffre de 870 pour une colique hépatique. Mais le tubage duodénal retire un liquide où l'on ne constate pas de déficit en sels biliaires.

Ces constatations, soit dit en passant, ne confirment guère l'hypothèse de Bouchard, pour qui les calculs résulteraient d'une précipitation de cholestérine par suite du déficit des sels biliaires (qui normalement maintiendraient la cholestérine en solution).

Le DIABÈTE et la GROSSESSE ne semblent pas abaisser la tension superficielle des urines. Au cours de ces états, MM. Chabrol et H. Bénard n'ont d'ailleurs pas trouvé de déficit en sels biliaires dans la bile recueillie par tubage duodénal (par exemple chez une femme enceinte la quantité des sels biliaires oscillait entre 8 et 10 grammes).

Au cours des MALADIES INFECTIEUSES telles que la *pneumonie*, la *typhoïde*, la *scarlatine*, il est fréquent de noter, dans les urines, une tension superficielle très inférieure à la tension de présomption (1). La chose ne saurait étonner, vu qu'il s'agit d'infection retentissant sur le parenchyme hépatique, et au cours desquelles il

(1) Cf. plus haut (page 54).

n'est pas rare d'observer de l'urobilinurie ou une légère cholémie pigmentaire.

Mais nous tenons cependant à faire remarquer que cet abaissement de la tension superficielle au cours des pyrexies ne traduit pas forcément un passage de sels biliaires dans l'urine. Le fait suivant, que nous venons d'observer, en est un exemple bien typique. Il s'agissait d'un malade atteint d'une septicémie à bacille paratyphique A. Les urines donnaient une réaction de Hay très fortement positive. A la stalagmométrie on comptait 120 gouttes au Duclaux (avec une pipette débitant 98 gouttes d'eau distillée par 3 cc.) La tension superficielle des urines était donc de 816, avec 1 gr. 75 de chlorure de sodium ; ce qui, en se reportant à nos courbes standard, devait correspondre à 0,32 de glycocholate. Pourtant, malgré tous ces éléments de présomption (tension urinaire basse, infection lésant facilement le foie) la réaction de Pettenkoffer fut négative dans les urines. On voit donc les erreurs que l'on serait exposé à commettre, sur le seul renseignement d'une réaction de Hay ou d'une tension superficielle abaissée. Dans ces infections il s'élimine, à n'en pas douter, toute une série de corps qui abaissent la tension superficielle des urines et qui cependant ne sont pas des sels biliaires (non dosé urinaire de MM. Marcel Labbé, E. Doumer et Deglaude).

Il en va de même au cours de toute une série d'états physiologiques (la digestion entre autres), sans qu'on soit en droit de rapporter à une cholurie saline authentique la chute de la fleur de soufre parfois constatée dans ces cas.

C'est dire que les rétentions dissociées purement salines sont extrêmement rares.

D'ailleurs, d'après M. Brulé, on n'est en droit de les admettre que, lorsque manquent dans les urines non seulement les pigments biliaires vrais, mais encore l'urobiline. Et même dans ce cas, MM. Chabrol, H. Bénard et Gambillard ne pensent pas que le terme de rétention dissociée au profit des sels soit toujours légitime. Pour l'affirmer en effet il faudrait établir « qu'à défaut d'urobiline, les urines hypercolorées de ces cirrhotiques ne contiennent pas d'autres pigments dérivés de la bilirubine. Car, en fait, lorsque nous recherchons la fluorescence au chlorure du zinc ou les réactions de Gmelin et de Grimbert, nous n'étudions que quelques anneaux d'une longue chaîne de pigments, dont une grande part échappe encore à nos moyens d'investigation ». Les urines des cirrhotiques donnent presque toujours la réaction dite de Gûbler. Et, d'autre part, on sait depuis les travaux de MM. Gilbert et Herscher que le sérum des mêmes malades contient, en règle, un chiffre élevé de bilirubine. « A ne juger que sur une apparence, ajoutent MM. Chabrol et H. Bénard, on risquerait de développer ce paradoxe que l'ictère des cirrhoses est dissocié au profit des sels, lorsqu'on analyse les urines, et au profit des pigments, lorsqu'on examine le sérum sanguin ».

Les mêmes auteurs, chez les mêmes malades ont trouvé, en outre, par tubage duodénal, que la bile renfermait une quantité sensiblement normale de sels biliaires.

Comment expliquer cette extrême rareté des rétentions purement salines et cette singulière prédominance des ictères dissociés, absolus ou relatifs, au profit des pigments ?

3^e Signification pathogénique de la dissociation

M. Brulé invoque l'**imperméabilité dissociée du foie**. Le foie ne serait qu'un filtre chargé d'éliminer les éléments de la bile, préformés dans le sang. Une lésion de la cellule hépatique pourrait créer une imperméabilité élective soit aux sels, soit aux pigments. Il y aurait ainsi une symétrie entre la pathologie hépatique et la pathologie rénale. Au niveau du foie seraient retenus tantôt les pigments, tantôt les glycothauchocholates, comme au niveau du rein le sont, tantôt l'urée, tantôt le chlorure de sodium.

Transposée sur le terrain clinique cette théorie suppose donc deux termes : 1^o Un émonctoire hépatique qui laisse filtrer soit les sels et les pigments, soit les sels, soit les pigments ; 2^o Un bocal d'urines qui permet, à distance, d'apprécier la perméabilité de cet émonctoire, par la constatation dans les urines de la substance retenue.

Pour séduisante qu'elle soit, une telle conception soulève cependant de nombreuses objections.

MM. Chabrol, H. Bénard et Gambillard ont fait remarquer que l'examen de la bile recueillie par tubage duodénal dans les ictères dissociés pigmentaires n'est pas en faveur d'une « *rétention* » dissociée. En effet, alors

que dans l'hypothèse d'une imperméabilité élective aux pigments, les sels devraient passer en abondance dans l'intestin (perméabilité conservée aux sels et perdue aux pigments), le *tubage duodénal* retire, en fait, de petites quantités d'une bile riche en pigments, mais relativement pauvre en sels (1).

La dissociation qui existe dans les urines, c'est-à-dire en amont du foie, au profit des pigments se retrouve donc dans le même sens et non en sens inverse dans le contenu duodénal, c'est-à-dire en aval (2).

Cette constatation va évidemment à l'encontre d'une « rétention dissociée ». Peut-être vaut-il mieux, pour expliquer ces faits, invoquer une « **biligénie dissociée** » (Chabrol et H. Bénard). Cette biligénie saline normale comprend trois termes : retour au foie de la plus grande partie des sels biliaires, apports nouveaux, activité propre de la cellule hépatique.

Les raisons d'une dissociation biligénique sont multiples ; dissociation sans doute par *facilité d'élimination rénale* (et nous avons vu plus haut la diffusibilité des sels biliaires et leur passage dans l'urine) ; mais *dissociation aussi dans l'élaboration même des sels* et des pigments.

(1) Résultats opposés d'ailleurs à ceux indiqués par Feinstein dans sa thèse.

(2) Nous ne mentionnons que pour mémoire la possibilité de bile vésiculaire dissociée, à sels biliaires et sans pigments, que Carillo Leal obtient par tubage. Comme le dit très justement M. Noel Fiessinger : « ces faits sont d'interprétation discutable et pourraient être rangés dans les cas de bile blanche par absorption ou destruction pigmentaire intra-vésiculaire ».

Nous avons dit l'importance de la loi de Schiff et la diminution des sels biliaires qui suit la rupture du cycle entéro-hépatique : privé de sa « réserve circulante » en glycotaurocholates, l'organisme en est réduit aux seuls apports nouveaux (particulièrement pauvres du fait du régime alimentaire).

Tous ces facteurs tendent à appauvrir l'organisme en sels biliaires. Cet appauvrissement est réel. Il a d'ailleurs son reflet dans la bile qui s'écoule d'une fistule expérimentale ou chirurgicale : cette bile devient en effet de plus en plus pauvre.

Et l'on comprend les résultats de l'épreuve proposée par E. Doumer sous le nom de « cholalurie provoquée » : l'absorption de sels biliaires à la dose de 1 gr. 50 est incapable d'augmenter l'élimination urinaire des substances abaissantes chez le sujet normal. Elle l'augmente au contraire sensiblement chez le sujet ictérique. Du point de vue où nous nous plaçons actuellement, cette épreuve peut être envisagée comme un « enrichissement artificiel en sels biliaires » d'un organisme appauvri en ces substances.

Cette dissociation biligénique peut faire naître en outre deux autres éléments que nous avons déjà indiqués : *l'accumulation de cholestérine dans le sang, la possibilité d'une fixation tissulaire des sels biliaires.*

L'accumulation de cholestérine peut s'interpréter soit comme une transformation des sels biliaires retenus, soit, à l'inverse, comme un manque de transformation

de la cholestérine en sels (en raison d'une insuffisance fonctionnelle de la cellule hépatique).

Quant à la *fixation tissulaire* des sels biliaires, notamment dans le foie et le tissu sous-cutané il est possible qu'elle puisse rendre raison des « à-coups » que l'on constate parfois dans l'élimination urinaire des glyco-taurocholates au cours des ictères : à une phase de rétention saline succéderait une phase de « débâcle », phénomène analogue à ce qui se produit dans la rétention hydrochlorurée et les décharges urinaires qui la terminent.

Telles sont les différentes causes susceptibles d'expliquer l'absence des sels dans les ictères dissociés au profit des pigments (en faisant abstraction de l'ictère hémolytique dont la pathogénie est évidemment toute autre).

En somme le terme de dissociation ne doit donc pas être entendu dans un sens trop absolu. A côté de la rétention dissociée » il convient de faire intervenir la « biligénie dissociée ».

Nous touchons là d'ailleurs à l'un des problèmes les plus délicats de la physiopathologie hépatique. Et nous ne saurions avoir la prétention de trancher en ce mémoire la discussion toujours pendante entre les partisans de la théorie hépatogène et ceux de la théorie hématogène. Trop de questions restent encore sans réponse, trop de points non élucidés. Sans doute, d'ailleurs, dans l'état actuel de nos connaissances, est-il trop tôt pour s'enfermer dans l'absolu d'une formule.

Quoi qu'il en soit laissons de côté toute interprétation pathogénique, ce que nous pouvons dire dès maintenant, ce sur quoi nous pensons avoir suffisamment retenu l'attention, c'est *la discordance qui existe, à l'état pathologique, entre l'évolution des sels et celle des pigments*. Si la rétention pigmentaire est considérable, on est par contre surpris de ne mettre en évidence qu'une *quantité minime de sels, tant dans le sérum sanguin que dans les urines*. Tel est le fait. Nous pensons que la raison en est, soit un appauvrissement de l'organisme en sels (élimination urinaire, rupture du cycle entéro-hépatique, défaut d'aliments appropriés), soit une « mise en réserve » de ces mêmes sels (par fixation tissulaire, ou transformation en cholestérine).

CHAPITRE III

L'ACTION DES SELS BILIAIRES SUR LE POULS

Le ralentissement du pouls au cours des ictères a été signalé, pour la première fois, par Bouillaud en 1846. Depuis ce signe est entré dans la séméiologie classique des ictères par rétention. Mais l'auteur de la « Nosographie médicale » s'était borné à le noter sans en fournir d'explication pathogénique.

C'est seulement quelques années plus tard, en 1863, que les expériences de RÖHRIG tendirent à prouver que l'intoxication par les sels biliaires provoque, chez l'animal, le ralentissement du pouls.

Par la suite, les recherches de FELTZ et RITTER (1873) exposées dans les thèses de GROLLEMUND et de KLEIN-PETTER (1874) celles de SPALITTA, DE LEEG, DE LÖWIT, de DE BRUIN plaidèrent dans le même sens. Et, en dépit de quelques résultats contradictoires sur lesquels nous reviendrons, les cliniciens crurent trouver dans ces faits expérimentaux un fondement suffisant pour admettre sans conteste l'action des sels biliaires comme génératrice de la bradycardie des ictériques.

Ce ralentissement du pouls ne s'observe guère, en effet, que dans les ictères par rétention. Il fait défaut dans les ictères hémolytiques où le processus est purement pigmentaire. Aussi les cas de bradycardie signalés

dans ces derniers ictères sont-ils mis couramment sur le compte d'une rétention saline passagère.

Nous exposerons d'abord les bases expérimentales de l'action bradycardisante des sels biliaires, les objections que ces expériences soulèvent, enfin nos recherches personnelles.

A) BASES EXPÉRIMENTALES DE L'ACTION BRADYCARDISANTE DES SELS BILIAIRES

Le travail fondamental et principal sur l'action bradycardisante des sels biliaires est celui publié par *Röhrig* en 1863, dans les « Archiv de Heilkunde, sur l' « Influence de la bile sur l'activité cardiaque ».

La plupart des travaux ultérieurs ne sont que le développement ou le complément de ce travail de base. Mais les conclusions pratiques ne diffèrent point de celles que *Röhrig* avait, le premier, formulées. Dans ces conditions, il ne nous a pas paru inutile d'exhumer cet article vieux de 63 ans, et d'en donner ici une analyse assez étendue.

1° Les expériences de Röhrig

Dans une première série d'expériences, *Röhrig* a recherché « si l'introduction de bile dans le sang d'animaux parfaitement sains produit la bradycardie ».

Pour ce faire, il s'adressait à des lapins. Il fixait la

fréquence du pouls normal par une auscultation au stéthoscope « longue et soignée ». Puis il injectait dans la veine jugulaire externe une quantité connue de bile de bœuf préalablement filtrée et diluée dans l'eau distillée. Cette injection était précédée d'une soustraction sanguine correspondant à la quantité de bile. Elle était toujours poussée « le plus lentement possible, de façon que l'écoulement hors de la seringue se fit à la vitesse d'une goutte et moins par seconde. « L'injection terminée, il reprenait « l'observation stéthoscopique pour apprécier la réaction cardiaque ».

Voici deux protocoles d'expérience qui montrent les résultats obtenus par Röhrig dans ces conditions :

1^o Lapin femelle (1) : 68 battements cardiaques par quart de minute.

3 heures : injection de 4 cc. de bile de bœuf diluée dans l'eau distillée. Les pulsations diminuent graduellement de nombre dès la 3^e minute.

Elles tombent à 46 au bout de 2 h. 20, restent constantes jusqu'à la fin de la 4^e heure pour remonter et revenir au taux de départ après 5 h. 15.

(1) 3 h. 03: 63 pulsations ; 3 h. 08 : 60 pulsations ; 3 h. 12 : 58 pulsations ; 3 h. 16 : 56 pulsations ; 3 h. 20 : 55 pulsations ; 3 h. 25 : 54 pulsations ; 3 h. 30 : 53 pulsations ; 3 h. 40 : 52 pulsations ; 3 h. 50 : 51 pulsations ; 4 heures : 50 pulsations ; 4 h. 15 : 49 pulsations ; 4 h. 30 : 48 pulsations ; 4 h. 45 : 47 pulsations ; 5 h. 15 : 46 pulsations ; 6 heures : 46 pulsations.

La fréquence du pouls resta constante jusque vers 7 heures. Puis il recommença à monter, A 8 h. 15 il atteignait de nouveau 68.

2° Lapin mâle, très gros : 58 battements cardiaques.

Injection dans la veine jugulaire externe droite de 5 cc. de bile de bœuf fraîchement filtrée et diluée dans un peu d'eau distillée.

Deux heures après l'on ne compte plus que 36 pulsations.

A ce moment, deuxième injection d'une même quantité de bile dans la veine crurale. Le cœur devient irrégulier et se ralentit encore, au point que, 45 minutes après, on ne compte que 15 pulsations ; puis, pendant 3 minutes, 12 à 13 pulsations. Enfin l'irrégularité et la faiblesse des contractions empêchent de compter plus longtemps.

L'animal vécut encore 2 minutes et mourut après quelques convulsions.

D'autres expériences permirent de constater que 2 centimètres cubes de bile amenaient un ralentissement de 7 à 8 pulsations pour un quart de minute ; 3 centimètres cubes, un ralentissement de 10 pulsations ; 4 centimètres cubes un de 18 à 20 ; 6 centimètres cubes, un de 27 à 30. Un chiffre plus élevé ou une injection plus rapide provoquaient immédiatement la mort. La bile de veau et la bile de porc exerçaient une action moindre que la bile de bœuf.

Ayant ainsi constaté « cette action paralysante des composants de la bile sur le cœur », il restait à préciser lequel des éléments avait « une action aussi puissante ».

Voici les réponses des expériences :

1° Petit lapin mâle : 70 à 71 pulsations par quart de minute.

Injection dans la jugulaire externe gauche d'une solution de glycocholate de soude à 2 %. Au bout de 3 heures on note une diminution de 11 battements pour un quart de minute.

Le pouls resta à cette fréquence pendant 2 heures, puis remonta peu à peu à 70.

2^o Lapin femelle (1) : 1010 grammes : 79 battements cardiaques par quart de minute.

12 h. 35 : injection dans la jugulaire de 6 cc. d'une solution de glycocholate de soude à 5 %.

Au bout d'une heure les pulsations ont tombé à 59, au bout de 2 heures à 56 ; au bout de 7 h. 30 à 40.

Le lendemain matin on retrouve le lapin vif et gai et l'on compte 80 pulsations.

Le même lapin reçoit 7 cc. d'une solution de glycocholate à 6 %.

Trois heures après on ne compte plus que 40 pulsations. La température est à 35° 3.

Huit heures après les pulsations sont descendues à 10 et la température à 22° 1.

L'animal meurt.

3^o Un autre lapin ayant 76 pulsations reçoit 6 cc. 5 d'une solution de glycocholate à 5 %. Le chiffre des

(1) 12 h. 45 : 65 battements ; 12 h. 50 : 63 battements ; 1 h. : 61 battements ; 1 h. 15 : 60 battements ; 1 h. 30 : 59 battements ; 1 h. 45 : 58 battements ; 2 h. 05 : 57 battements ; 2 h. 35 : 56 battements ; 3 heures : 55 battements ; 3 h. 30 : 54 battements ; 4 h. 30 : 53 battements ; 5 heures : 52 battements ; 8 h. : 44 battements ; 10 heures : 40 battements.

pulsations descend à 31 et la température baisse de 37°4 à 25°.

Le lendemain matin on trouve le même nombre de pulsations et la même température que les lapins témoins.

4° Un petit lapin reçoit 6 cc. 5 d'une solution de glycocholate à 6 %.

Il meurt 7 heures après à la suite d'une chute de température de 37°9 à 22°9.

5° Chien barbet 4 kgr. 560 (1) : 40 battements cardiaques par quart de minute.

12 h. 25 : injection de 6 cc. d'une solution de glycocholate de soude à 15 %.

Au bout d'une heure les pulsations tombent à 26, au bout de 2 heures à 25. Puis elles remontent progressivement pour atteindre le chiffre initial 4 heures après le début de l'expérience,

L'action bradycardisante maxima a été obtenue 1 h. 1/2 après l'injection. Durant tout le temps de l'expérience la respiration est restée constante (11 respirations par minute).

Le glycocholate et le taurocholate possèdent une action identique, tous deux n'agissant que par leur

(1) 12 h. 30 : 35 pulsations ; 12 h. 40 : 32 pulsations ; 12 h. 45 : 30 pulsations ; 1 heure : 29 pulsations ; 1 h. 15 : 27 pulsations ; 1 h. 30 : 26 pulsations ; 2 heures : 25 pulsations ; 2 h. 30 : 25 pulsations ; 3 heures : 26 pulsations ; 3 h. 15 : 30 pulsations ; 3 h. 30 : 34 pulsations ; 3 h. 45 : 38 pulsations ; 4 heures : 38 pulsations ; 4 h. 20 : 40 pulsations,

noyau cholalique. Ils sont, pour Röhrig, les seuls éléments de la bile à posséder une action bradycardisante.

Dans une autre partie de son travail, Röhrig cherche à préciser le mode d'action des sels biliaires. Agissent-ils sur les pneumogastriques ou sur les ganglions cardiaques ? Cette question sort un peu du problème précis qui nous occupe actuellement. Nous ne donnerons donc que les conclusions de l'auteur allemand. Pour lui, « on peut penser que l'action spécifique de la bile ne s'exerce pas seulement sur les ganglions cardiaques mais aussi sur le vague ». Retenons simplement, de notre point de vue, l'expérience suivante :

« Des cœurs de grenouilles extirpés et présentant à peu près le même nombre de contractions sont placés, l'un dans de la bile extraite de la vésicule biliaire de la grenouille, l'autre dans du sérum sanguin, le troisième dans l'eau distillée. Au bout de quelques minutes j'ai toujours constaté que le cœur plongé dans la bile se mettait à battre plus lentement. Au bout d'une heure le cœur plongé dans la bile était complètement immobile tandis que l'autre continuait encore à battre. Cette diminution des contractions cardiaques s'observa de même avec toutes les autres biles dont je pus disposer. Cette paralysie du cœur s'observa encore bien mieux par application directe de glycocholate et de taurocholate de soude sur le cœur de grenouille extirpé ».

2^o Les travaux ultérieurs

A la suite de Röhrig plusieurs auteurs s'attachèrent à étudier l'action de sels biliaires sur le poulx. En France notamment V. Feltz et E. Ritter présentèrent leurs conclusions à l'Académie des Sciences en 1876, après avoir fourni la matière des thèses de Grollemund et de Kleinpetter. Nous empruntons à la thèse de ce dernier les expériences suivantes :

a) Grenouille curarisée. Le thorax ouvert, on compte 44 battements cardiaques par minute.

3 h. 20 : Injection intra-abdominale de 1 centigramme de taurocholate à 1/10.

Au bout d'une demi-heure le nombre des battements tombe à 35, au bout d'une heure à 31, au bout d'une heure et demi : 29 (1).

b) Deux autres grenouilles reçurent l'une 1 centigr. de taurocholate au 1/10 sous la peau, l'autre 0 gr. 50 de taurocholate au 1/10. Elles présentèrent une bradycardie analogue.

c) Lapin : 184 pulsations.

3 h. 15 : Injection dans la jugulaire de 2 grammes de taurocholate au 1/10.

(1) 3 h. 28 : 41 battements ; 3 h. 40 : 36 battements ; 3 h. 50 : 35 battements ; 4 h. : 34 battements ; 4 h. 10 : 33 battements ; 4 h. 20 : 31 battements ; 4 h. 35 : 30 battements ; 4 h. 50 : 29 battements ; 5 h. : 29 battements ; 5 h. 15 : 29 battements ; 5 h. 30 : 29 battements.

La grenouille a été abandonnée à ce moment.

Au bout d'un quart d'heure, le nombre des pulsations tombe à 164, au bout d'une demi-heure : 152, au bout de trois quarts d'heure à 140 (1).

La section des deux pneumogastriques fait remonter le pouls à 178.

De toutes leurs expériences Feltz et Ritter concluaient en ces termes :

« Il est donc prouvé que ce sont les sels biliaires qui agissent dans la bile pour déterminer le ralentissement du pouls, la diminution de la respiration et l'abaissement de la température et de la tension artérielle ».

De Bruin en opérant au moyen de circulations artificielles faites dans le cœur de la grenouille a reconnu que le taurocholate ralentit le pouls.

Les recherches de Berti et Malesani établissent que les sels biliaires ralentissent le pouls en augmentant le tonus du cœur et en diminuant son expansion diastolique. Parisot arrive à des conclusions analogues.

Tels sont les arguments expérimentaux qui militent en faveur du rôle bradycardisant des sels biliaires. A la vérité tous ne sont peut-être pas à l'abri de la critique. Nombre d'expériences, en effet, ont porté sur de petits animaux, voire des animaux à sang froid, tels que la grenouille. De plus, les travaux fondamentaux, ceux de Röhrig, ont été faits notamment il y a longtemps déjà, sans le secours des méthodes graphiques.

Enfin, quelques faits expérimentaux se trouvent légè-

(1) 3 h. 30 : 164 pulsations ; 3 h. 40 : 168 pulsations ; 3 h. 50 : 152 pulsations ; 4 h. : 140 pulsations.

rement en désaccord avec la théorie classique. C'est ainsi que de Bruin, par la méthode des circulations artificielles faites dans le cœur de la grenouille, a reconnu que la bilirubine ralentit les battements du cœur, puis les accélère, et, en même temps diminue la pression sanguine. D'après le même auteur, le taurocholate ralentirait le pouls, tandis que le glycocholate l'accélérerait et diminuerait la pression. De toute façon les sels biliaires seraient moins actifs que la bilirubine.

Dans ces conditions et connaissant la pauvreté du sérum sanguin en sels biliaires au cours des ictères rétentionnels il nous a paru intéressant de reprendre expérimentalement l'étude de cette question qui touche à l'interprétation pathogénique d'un symptôme classique de la rétention biliaire.

B. — RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons opéré sur des lapins ou sur des chiens chloralosés. La fréquence du pouls était notée à l'aide d'une canule introduite dans la carotide ou dans la fémorale et inscrite par la méthode graphique classique. Les animaux ainsi préparés recevaient par voie intraveineuse une dose variable de sels biliaires (mélange de glyco et de taurocholate) en solution chlorurée physiologique (les sels employés étaient fournis par la maison Hoffmann-Laroche).

Nos expériences peuvent se classer en trois groupes :

- a) Les injections de sels biliaires au lapin.
- b) Les injections de fortes doses de sels biliaires au chien.
- c) Les injections de petites doses au chien.

1^o Injections de sels biliaires au lapin

a) EXPÉRIENCE I :

Lapins 2 kg. (14 avril 1926).

L'injection dans la veine de l'oreille de deux grammes de sels biliaires amène une bradycardie progressive et la mort de l'animal.

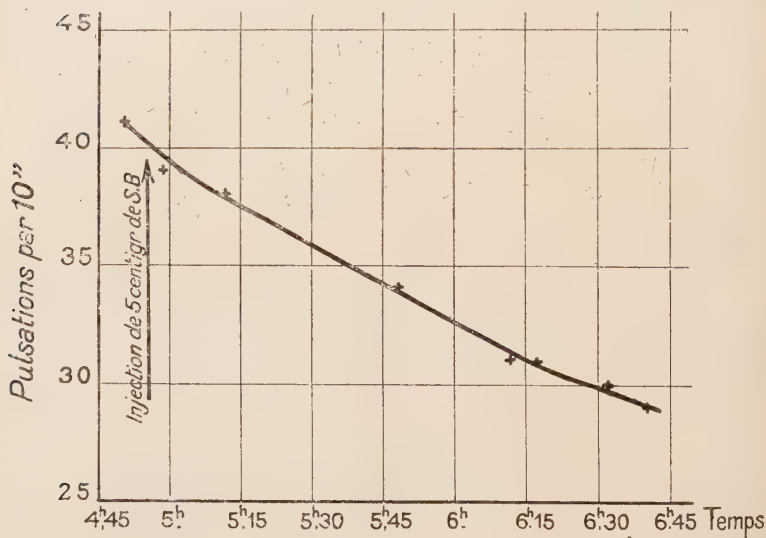
b) EXPÉRIENCES 2 :

Lapin 2 kg. 100 (29 mai 1926).

L'injection lentement poussée dans la veine de l'oreille de 0 gr. 20 de sels biliaires n'amène qu'une très légère diminution dans la fréquence des battements cardiaques (un à deux par 6 secondes).

c) EXPÉRIENCE 3.

Lapin 2 kgr. 050 (21 octobre 1926).



GRAPHIQUE N° 13

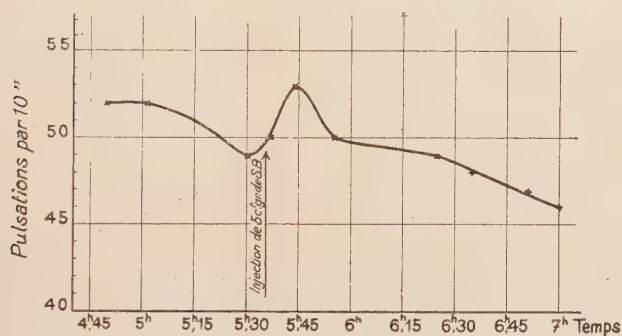
Courbe de fréquence des pulsations cardiaques d'un lapin après injection intra veineuse de 0 gr. 05 de sels biliaires : nombre de pulsations régulièrement décroissant.

Notre graphique n° 13 montre une diminution régulière de la fréquence des battements cardiaques après

injection de 0 gr. 05 de sels biliaires. Mais cette diminution est si régulière que nous avons tenu à voir si elle n'était pas amorcée avant toute injection de sels biliaires.

d) EXPÉRIENCE 4.

Le 27 octobre 1926 chez un lapin de même poids nous avons enregistré les pulsations pendant quarante minutes avant toute injection (Cf. Graphique n° 14).



GRAPHIQUE N° 14

Courbe de fréquence des pulsations cardiaques d'un lapin : tendance au ralentissement; action de choc après injection intraveineuse de 0 gr. 05 de sels biliaires; reprise ultérieure de la bradycardie progressive, amorcée avant toute injection.

On voit nettement sur ce graphique s'amorcer un ralentissement des pulsations dont le nombre tombe de 52 à 49 par 10 secondes (avant l'injection).

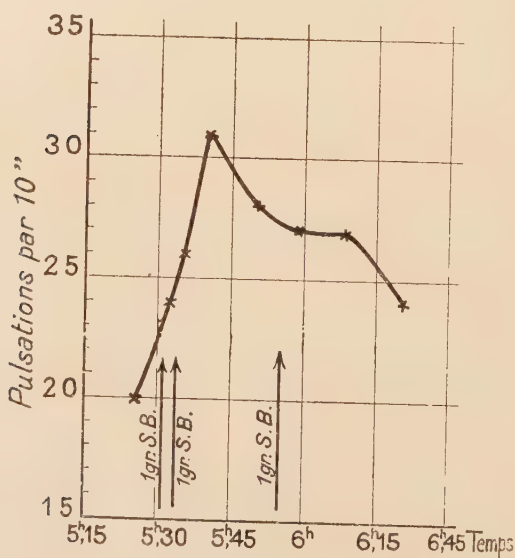
A ce moment injection intraveineuse de 0 gr. 05 de sels biliaires. Sous l'influence du choc les pulsations remontent à 53 pour 10 secondes, mais ne tardent pas à reprendre leur courbe descendante. Peut-on véritablement incriminer les sels biliaires de ce ralentissement ?

Ces expériences sur le lapin nous semblent autoriser les conclusions suivantes : les sels biliaires à dose toxique pour l'animal peuvent ralentir le pouls. A dose moins élevée leur action est plus douteuse.

2^o Injections au chien de doses élevées de sels biliaires

a) EXPÉRIENCE 5 (28 avril 1926).

Un chien de 16 kgr. 500 reçoit 3 grammes de sels bi-



GRAPHIQUE N° 15

Injection intraveineuse de sels biliaires à un chien (1 gr. répété 3 fois)
Tachycardie consécutive.

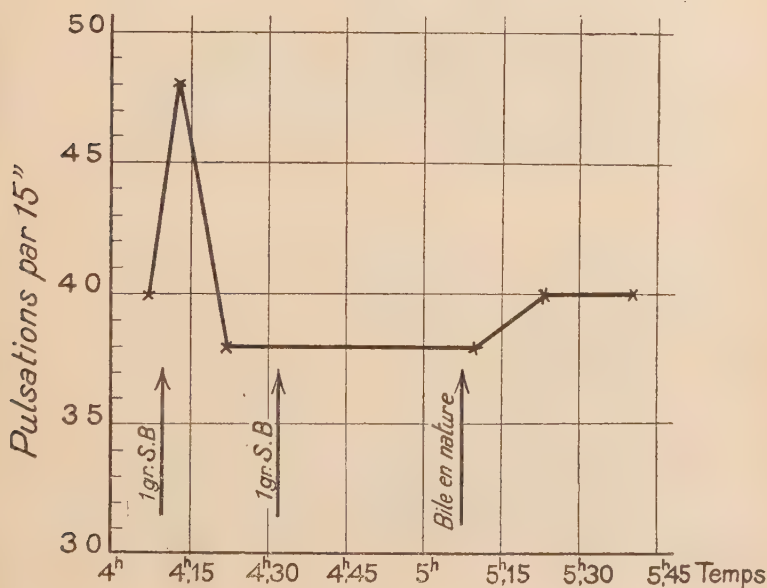
liaires en 3 injections successives de 1 gr. chacune.
Chaque injection est suivie d'une tachycardie visible

sur le graphique n° 15 et d'une hypotension transitoire de choc.

Une heure après la première injection les pulsations sont encore plus accélérées qu'au départ.

b) EXPÉRIENCE 6 (30 avril 1926).

Un chien de 11 kgr. 600 reçoit 2 gr. de S. B. en 2 injections de 1 gr. chacune de 5 cc. de bile de chien.

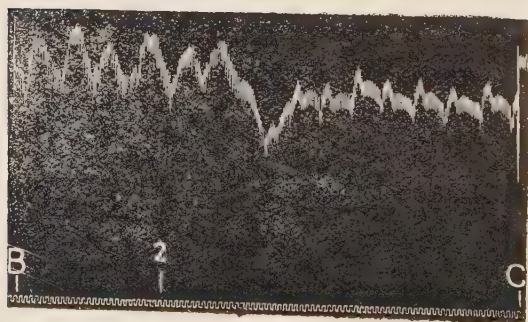
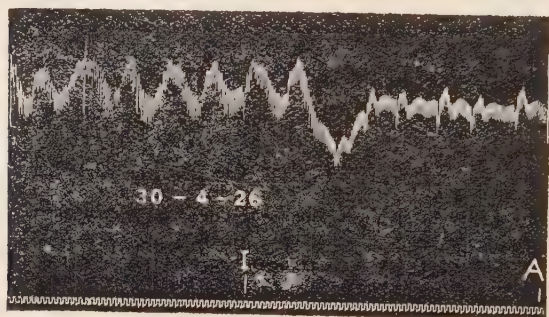


GRAPHIQUE N° 16

Injectons intraveineuses de sels biliaires et de bile en nature : tachycardie de choc, et secondairement, ralentissement des pulsations éphémère et minime.

Comme le montre le graphique n° 16 la première injection fut suivie d'une tachycardie de choc importante,

Puis les pulsations baissèrent légèrement au-dessous du chiffre de départ (deux pulsations en moins toutes les quinze secondes). La seconde injection de sels biliaires resta sans aucun effet. Après l'injection de bile



TRACÉ A.

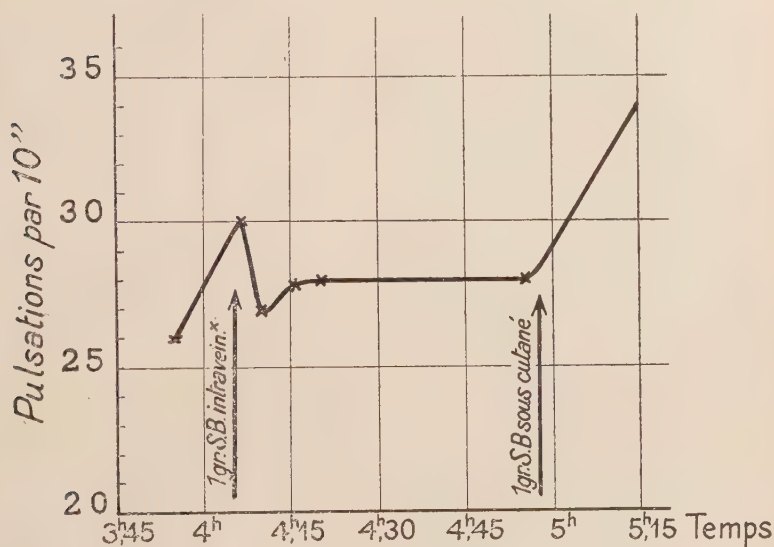
Réactions de choc (hypotension et tachycardie transitoires) après injections intraveineuses de sels biliaires rapidement poussées. en 1 et en 2, injections intraveineuses de 1 gr. de sels biliaires).

en nature les pulsations remontèrent à leur fréquence du début. Le tracé A montre les phénomènes de choc

qui suivent toute injection intraveineuse de sels biliaries rapidement poussée (hypotension et tachycardie transitoires).

c) EXPÉRIENCE 7 (15 mai 1926).

Un chien de 20 kgr. reçoit 1 gr. de sels biliaries en injection lente (durant 4 minutes) puis 53 minutes après 1 gr. 25 de sels biliaries en injection sous-cutanée.



GRAPHIQUE N° 17

Injection intraveineuse et sous-cutanée de sels biliaries : tachycardie de choc, aucune action bradycardisante.

Le graphique n° 17 montre que chacune de ces injections fut suivie d'une accélération des battements cardiaques : aucune bradycardie ne fut notée.

Ces trois expériences sur le chien nous montrent que

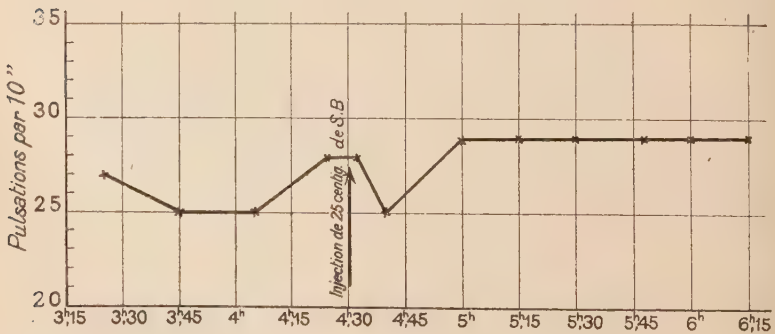
les injections de doses élevées de sels biliaries sont suivies d'un *phénomène de choc* que traduisent une accélération des pulsations et une hypotension transitoires. Aucune bradycardie nette n'en est la conséquence.

3° Injection au chien de faibles doses

Pour éviter l'action de choc et pour nous rapprocher des conditions cliniques, nous avons injecté au chien de faibles doses de sels biliaries après une observation d'une heure environ. Voici les résultats de cette troisième série d'expériences.

a) EXPÉRIENCE 8 (6 novembre 1926).

Un chien de 10 kgr. anesthésié au somnifène est mis en observation pendant une heure. Le chiffre de ses pulsations oscille invariablement par 10 secondes entre 27, 25 et 28 (Cf. Graphique n° 18).



GRAPHIQUE N 18

Courbe des pulsations cardiaques d'un chien : l'injection intraveineuse de 0 gr. 25 de sels biliaries ne produit pas de bradycardie (par rapport au chiffre des pulsations noté avant l'injection). On note au contraire une légère accélération des pulsations jusqu'à la fin de l'expérience.

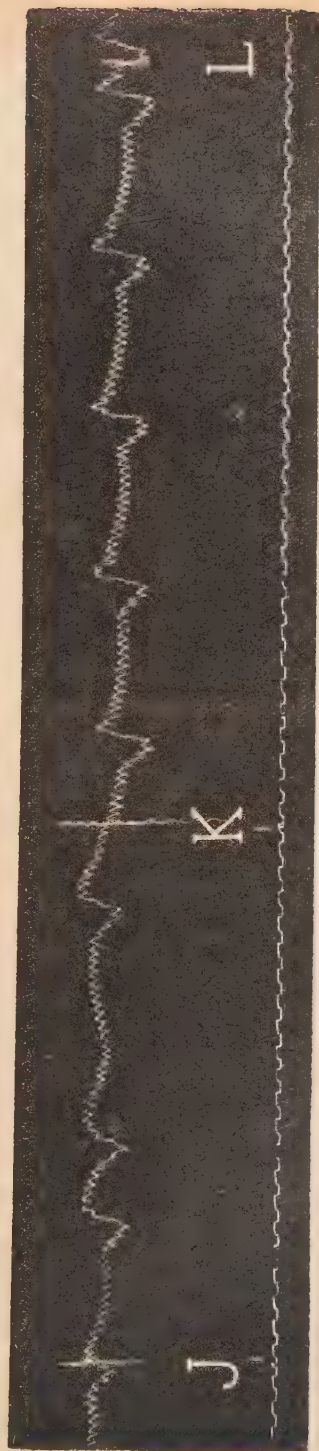
B 6 Nov. 1926

C

D

E

↑ 0 gr. 25 S.B. intraveineux



TRACÉ B.

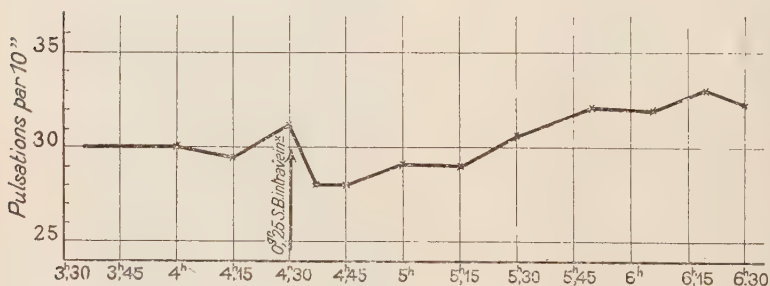
Injection intraveineuse de sels biliaires (0 gr. 25) à un chien. Pas de bradycardie

B : 3 h. 45 ; C : 4 h. 05 ; D : 4 h. 25. L'injection est faite à 4 h. 30 ; E : 4 h. 33 ; J : 5 h. 48 ; K : 6 h. ; L : 6 h. 45. Le graphique n° 18 montre que le nombre des pulsations cardiaques par 10" est de 25 en B, 25 en C, 28 en D, 28 en E, 29 en J, 29 en K, 29 en L. Il n'y a donc pas bradycardie, mais légère tachycardie (persistant une heure trois quarts après l'injection de sels biliaires).

L'injection intraveineuse de 0 gr. 25 de sels biliaires n'influence pas, sur le moment, la rapidité du cœur. Dix minutes après on compte 25 pulsations (chiffre déjà noté avant toute injection). Puis les pulsations montent à 29 (par 10 secondes) et se maintiennent à ce taux jusqu'à la fin de l'expérience (1 heure $\frac{3}{4}$) après l'injection. Notre tracé B reproduit page 153 illustre clairement cette absence d'action bradycardisante.

b) EXPÉRIENCE 9 (10 novembre 1926).

Un chien de 15 kgr. 500 est mis en observation pendant $\frac{3}{4}$ d'heure. Le nombre de ses pulsations par 10 se-



GRAPHIQUE N° 19

Injection intraveineuse de 0 gr. 25 de sels biliaires à un chien. Légère diminution transitoire du nombre des pulsations cardiaques. Petite accélération secondaire.

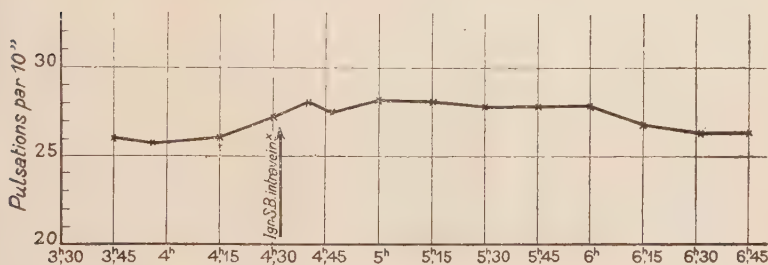
condes oscille entre 30, 29 $\frac{1}{2}$ et 31. (Cf. Graphique n° 19).

L'injection intra-veineuse de 0 gr. 25 de sels biliaires amène sept minutes après une diminution de 2 pulsa-

tions par 10 secondes. Mais les pulsations remontent bientôt à leur chiffre initial et même le dépassent légèrement.

c) EXPÉRIENCE 10 (13 novembre 1926).

Un chien de 15 kgr. 500 anesthésié au somnifène est mis en observation pendant 3 1/4 d'heure. Le nombre de ses pulsations oscille entre 26 et 27 pour dix secondes (Graphique n° 20).



GRAPHIQUE N° 20

Injection intraveineuse lente de 1 gr. de sels biliaries à un chien.
Aucune bradycardie.

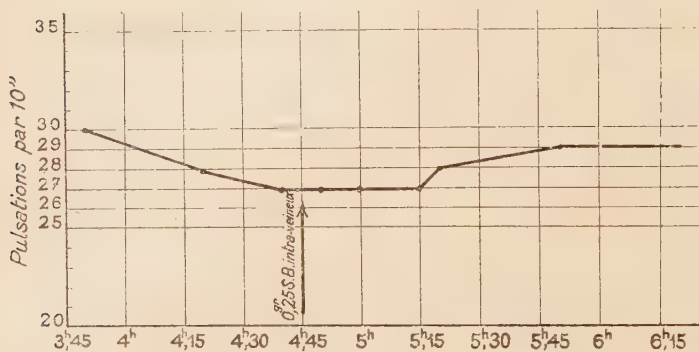
Une injection de 1 gr. de sels biliaries le fait très légèrement augmenter (à 28). Deux heures 1/4 après l'injection il est revenu à 26. Aucune bradycardie n'est constatée malgré la longue durée de l'expérience.

d) EXPÉRIENCE 11 (17 novembre 1926).

Un chien de 9 kgr. est mis en observation pendant 1 heure. Durant ce temps ses pulsations suivent une courbe régulièrement descendante, baissant de 30 à 27 (pour dix secondes). Une injection intraveineuse ne mo-

disse en rien leur fréquence qui reste à 27. Ultérieurement, vers la fin de l'expérience, elle remonte légèrement (jusqu'à 29). (Cf. graphique n° 21).

Ainsi dans ces quatre expériences, ou bien nous



GRAPHIQUE N° 21

Injection intraveineuse de 0 gr. 25 de sels biliaires à un chien.
Pas de bradycardie

n'avons constaté *aucune action bradycardisante* (graphiques 18, 20 et 21) ou bien cette action fut presque nulle et en tout cas très transitoire (graphique 19).

Une dernière expérience nous a, par contre, montré un ralentissement net des pulsations cardiaques.

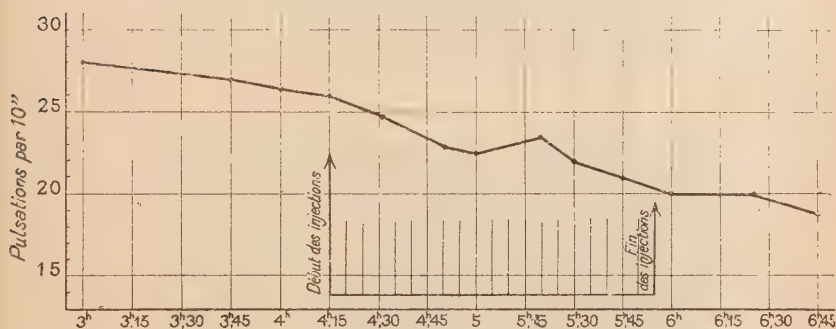
e) EXPÉRIENCE 12 (20 novembre 1926).

Un chien de 9 kgs, anesthésié au somnifère, est mis en observation pendant une heure et quart (de 3 h. à 4 h. 15).

Durant ce temps on voit le nombre de ses pulsations diminuer régulièrement de 28 pour 10 secondes à 27 et à 26 (graphique n° 22).

De 4 h. 15 à 5 h. 55 on injecte à l'animal 0 gr. 50 de sels biliaires (par fractions égales toutes les 4 minutes).

La fréquence des pulsations continue à diminuer pour tomber en fin d'expérience à 19 (à 6 h. 45). Notre tracé C traduit bien cette différence dans le nombre des pulsations au début et en fin d'expérience.

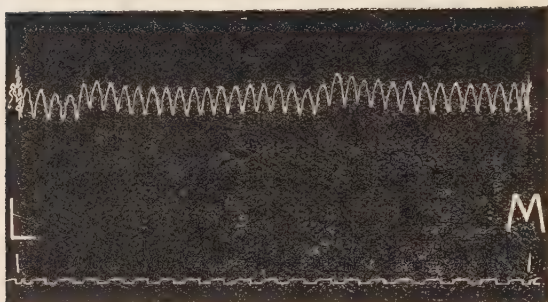
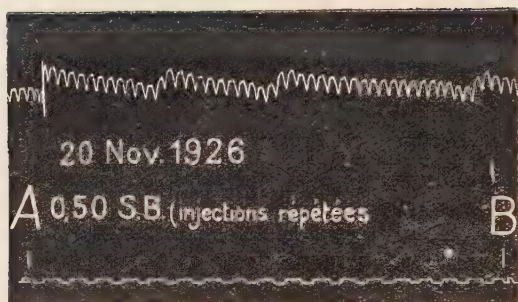


GRAPHIQUE N° 22

Courbes de pulsations cardiaques d'un chien : Diminution régulière de la fréquence de pulsation ; injections intraveineuses répétées de sels biliaires (0 gr. 50 en 1 h. 30) ; continuation de la bradycardie progressive.

Il y a donc eu dans ce cas bradycardie évidente. Et l'on pourrait peut-être dire que cette expérience se rapproche au maximum des conditions physio-pathologiques, du fait de la saturation de l'organisme par des doses petites mais répétées de sels biliaires.

Mais, à la vérité, on peut également remarquer que le phénomène de ralentissement des pulsations avait déjà débuté avant toute injection de sels biliaires.



TRACÉ C.

Différence dans le nombre des pulsations cardiaques d'un chien, au début et à la fin de l'expérience 12.

B : 3 h. 45 ; M : 6 h. 45. En B on compte 27 pulsations cardiaques par 10", en M, 19. Les injections intraveineuses de sels biliaires (0 gr. 50) ont eu lieu de 4 h. 15 à 5 h. 55. /

Dans ces conditions que conclure de nos expériences ?

1° *L'injection intraveineuse de sels biliaires ne détermine pas de phénomène bradycardique important.* L'expérience ne nous a pas montré ce ralentissement du pouls constant, net et durable qu'on s'attendrait à trouver après lecture des Traités de physiopathologie hépatique,

2° Par contre, l'injection rapide de sels biliaires provoque un choc caractérisé essentiellement par une tachycardie et une hypotension transitoires.

3° L'effet bradycardisant parfois obtenu est un effet *inconstant, peu marqué, le plus souvent transitoire*. Il est d'ailleurs *variable* chez les différents animaux, et semble d'ordinaire s'amorcer avant toute injection de sels biliaires.

De tous ces faits il résulte que si nos expériences ne permettent pas de rejeter d'une façon absolue l'action bradycardisante des sels biliaires, elles n'autorisent pas non plus à leur reconnaître une action pharmacodynamique indiscutable.

En tout cas si cette action existe, elle peut être bien inconstante et des plus modérées. Il n'y a là rien de comparable à l'action de l'adrénaline par exemple, qui, entre les mains de tous les expérimentateurs, provoque, chaque fois, de l'hypertension et un ralentissement des battements cardiaques.

La bradycardie que l'on observe chez les ictériques ne nous paraît donc pas avoir un fondement physiopathologique univoque.

Il s'agit très vraisemblablement d'un mécanisme beaucoup plus complexe où interviennent peut-être aussi les autres éléments de la bile et sans doute des actions secondaires du foie.

C'est dire toute la complexité d'un problème dont nous cherchons la solution dans de nouvelles recherches actuellement en cours.

APPENDICE

Exp. I. — Chien-Fox, 8 kilogs (Cf. page 92).

DATES	URINES			SÉRUM SANGUIN
	Nombre de gouttes au Duclaux (eau distillée 98°)	Densité	Tension superficielle	
8 décembre..	105	1009	941	Pettenkoffer négatif. Pettenkoffer négatif. Pettenkoffer positif. Pettenkoffer positif. Pettenkoffer positif.
9 décembre..	106	1007	930	
11 décembre..	100	1008	987	
<i>Ligature du cholédoque le 11 à 15 heures.</i>				
11 déc. (20 h.).	122	1008	809	
12 décembre..				
13 décembre..	142	1008	695	
15 décembre..	128	1010	780	
16 décembre..	137	1012	723	
18 décembre..	120	1007	822	
20 décembre..	148	1030	681	

Exp. II. — Chien, 10 kilos (Cf. page 93).

DATES	URINES (D = 1008 en moyen.)		SÉRUM SANGUIN
	Nombre de gouttes au Duclaux (eau distillée : 98)	Tension superficielle	
13 octobre....	104	949	
14 octobre....	110	897	
	<i>Ligature du cholédoque le 14 à 15 heures</i>		
15 octobre...	130	759	Pettenkoffer négatif.
16 octobre....	131	753	Bande spectroscopique limite.
17 octobre....	140	706	Bande peu nette.
18 octobre....	123	802	Bande assez nette.
19 octobre....	126	782	
20 octobre....	139	710	
21 octobre....	142	695	Bande très nette.
22 octobre....	150	658	
23 octobre....	149	662	
24 octobre....	142	695	
25 octobre....	145	680	
26 octobre....	149	662	
27 octobre....	142	695	
28 octobre....	140	706	Pettenkoffer douteux
29 octobre....	145	680	
30 octobre....	142	695	
1 ^{er} novembre	140	706	
2 novembre..	145	680	

Exp. III. — Chien, 15 kilogs (Cf. page 94).

DATES	URINES (D = 1008 en moyenne)	
	Nombre de gouttes au Duclaux (eau distillée : 98)	Tension superficielle
27 janvier	104	949
	<i>Ligature du cholédoque</i>	
30 janvier	128	771
	(Pettenkoffer positif)	
31 janvier	113	873
1 ^{er} février....	113	873
2 février.....	129	
	(Pettenkoffer positif)	
	l'animal meurt de péritonite	

Exp. IV. — Chien, 25 kilogs. *Intoxication par l'huile phosphorée* (Cf. page 97).

DATES	URINES (D = 4008 en moyenne)				CHOLESTÉRINE SANGUINE
	Nombre de gouttes au Duclaux (eau distillée : 98)	Tension superficielle	NaCl	Teneur en taurocholate	
25 janvier....	112-113	873	5,26		0,88
26 janvier....	<i>Début de l'intoxication</i>				
27 janvier....	111	889			
28 janvier....	107	922	7,60		1,40
29 janvier....	115	857	4,09	0 gr. 15	
30 janvier....	115	857	9,36	id.	
1 ^{er} février....	115	857	7,02	id.	
2 février....	116 Hay +	850	12,85	id.	
3 février....	114 Hay +	865	14,62		
4 février....	130 Hay +	759	7,60	0 gr. 35	
5 février....	120 Hay +	822	6,43	0 gr. 20	
6 février....	111	889	10,11		
9 février....	142 Hay +	695	7,02	0 gr. 80	
10 février....	136 Hay +	725	6,43	0 gr. 60	
11 février....	125 Hay +	790	13,48	0 gr. 25	

Exp. V. — Chien de 8 kilogs. *Injection intraveineuse de taurocholate de soude* (Cf. page 99)

HEURES	SÉRUM SANGUIN	URINES	
		Nombre de gouttes au Duclaux	Tension superficielle
11 heures....		106-107	922
11 heures 30..	Injection intra-veineuse de 1 gr. de taurocholate de soude dilué dans 20 cc. d'eau chlorurée à 7 ‰.		
11 heures 40..	(Hémoglobinique. Pettenkoffer ++ bande spectroscopique nette).		
11 heures 45..		140	706
13 heures....		143	590
13 heures 30..	Pas de bande.		
14 heures....		118	836
16 heures 15..		117	843

CONCLUSIONS

I. — L'étude physio-clinique des sels biliaires se heurte d'abord à de grandes difficultés de caractérisation. Les techniques employées sont, en effet, ou peu sensibles ou non spécifiques.

Les méthodes pondérales ne s'adressent qu'à des milieux très riches en sels biliaires et sont pratiquement sans intérêt clinique.

Restent les *méthodes physiques*, fondées sur l'abaissement de la tension superficielle provoqué par la présence de sels biliaires, et les *méthodes colorimétriques chimiques* qui trouvent leur expression la plus classique dans la réaction de Pettenkoffer.

Mais les *méthodes physiques* ne sont que des procédés indirects, dont les résultats peuvent d'ailleurs être faussés par la présence d'autres substances agissant, elles aussi, sur la tension superficielle.

Parmi ces substances parasites trois surtout sont importantes à connaître pour le clinicien :

1° Le chlorure de sodium, en raison de sa présence dans tous les liquides biologiques ;

2° Le sulfate de magnésie, du fait de son emploi dans le tubage duodénal ;

3° L'albumine.

Le chlorure de sodium et le sulfate de magnésie exagèrent l'action dénivellante des sels biliaires ; l'albumine la diminue.

Mais à côté de ces trois substances s'éliminent par les urines, au cours des pyrexies notamment, une série d'autres corps qui abaissent eux aussi la tension superficielle sans être des sels biliaires.

C'est dire les nombreuses causes d'erreur susceptibles de fausser les résultats fournis par les méthodes physiques. L'une d'entre elles (*la réaction de Hay* à la fleur de soufre) y ajoute, en plus, des causes d'erreur tenant au soufre lui-même, et à ce fait qu'elle répond simplement par plus ou moins, sans donner aucun repère dans l'échelle des tensions abaissées.

Nous lui préférons donc la *méthode stalagmométrique* avec emploi *du compte-gouttes de Duclaux*.

La *réaction de Pettenkoffer* doit comporter d'abord un temps d'isolement des sels biliaires, et surtout, ses résultats ne doivent pas seulement être jugés du point de vue colorimétrique, mais doivent toujours être contrôlés au spectroscope. La présence d'une raie d'absorption sur λ 515 est le seul critère certain de la présence de sels biliaires.

En somme, en clinique, que conclure de ces méthodes ? Laquelle employer dans les différents cas ?

a) Dans le **liquide duodénal**, la *méthode stalagmométrique* offre des garanties suffisantes, en raison de la richesse de ce liquide en glycotaurocholates, et surtout si l'on fait au préalable des dilutions successives qui annihilent pratiquement l'action des autres substances dénivelantes.

b) Dans les **urines**, la réaction de Hay peut présenter une valeur indicative au lit du malade.

La *stalagmométrie* fournit cependant des chiffres plus précis, (surtout en se reportant aux courbes que nous avons établies pour faire la correction tenant au chlorure de sodium).

La *réaction de Pettenkoffer avec contrôle spectroscopique* est de beaucoup la plus sûre. Elle décele nettement 0 gr. 20 de sels biliaires par litre.

c) Dans les **sérums sanguins**, seule est applicable la *réaction de Pettenkoffer*. Elle est franchement positive dès que le taux des glycotaurocholates dépasse 0 gr. 10 par litre.

II. — Nos recherches ne nous ont pas permis de mettre en évidence une cholémie saline physiologique. Si elle existe, elle doit être des plus minimes.

A l'état pathologique nous avons été frappé par la **pauvreté en sels biliaires du sérum des malades atteints d'ictères chroniques par rétention ou par hépatite**. C'est par centigrammes qu'il faut compter cette cholémie saline pathologique, alors que la bile excrète quotidienne-

ment, chez les sujets normaux, de 20 à 30 gr. de glyco-
cotaurocholates.

Par contre la cholémie pigmentaire est toujours intense.

A quoi tient cette discordance ?

Nos constatations cliniques et expérimentales nous conduisent aux interprétations suivantes :

a) Les sels biliaires sont très diffusibles et sont rapidement éliminés par l'urine. Toutefois cette *élimination urinaire* n'est pas assez importante pour expliquer à elle seule la « fuite » de 20 à 30 gr. de sels biliaires par jour.

b) Il existe très vraisemblablement au cours des rétentions biliaires un *facteur tissulaire* qui fixe les sels en excès, notamment dans le tissu hépatique et le tissu adipeux sous-cutané.

c) En outre, les sels biliaires retenus en excès subissent des *transformations chimiques*. La parenté de la cholestérine et du noyau cholalique semble, de ce point de vue, très significative.

d) L'alimentation hypoazotée, l'élimination par les matières fécales sont également des causes d'appauvrissement de l'organisme en sels biliaires.

e) Mais la *rupture du cycle entéro-hépatique* paraît bien jouer un rôle primordial dans cette discordance d'évo-

lution entre les sels et les pigments. Les observations que nous avons pu faire chez des malades opérés de calcul du cholédoque le montrent suffisamment.

f) A ces causes s'ajoutent accessoirement l'alimentation et l'élimination fécale.

Pour ce qui est des *ictères dissociés*, les constatations précédentes, celles que nous avons faites au cours d'affections sans ictère (cirrhistoses, maladies infectieuses, etc...) nous inclinent à penser qu'il faut faire intervenir la **biligénie dissociée** à côté de la **rétenlion dissociée**.

III. — *L'action bradycardisante des sels biliaires*, classique depuis les travaux de Röhrig, nous a paru mériter de nouvelles recherches.

En injectant des sels biliaires dans la circulation de lapins ou de chiens nous avons obtenu des résultats discordants.

Il nous semble qu'actuellement les conclusions suivantes peuvent être formulées :

a) *L'injection intraveineuse de sels biliaires ne détermine pas de phénomène bradycardique grossièrement évident.*

b) *L'injection rapide détermine, par contre, une action de choc, caractérisée par une tachycardie et une hypotension transitoires.*

c) *L'effet bradycardisant parfois obtenu est toujours inconstant, peu marqué, variable, le plus souvent transi-*

toire. Les sels biliaires ne semblent donc pas posséder une action pharmacodynamique intense ni indiscutable.

d) La bradycardie qui peut s'observer chez les ictériques ne nous paraît pas avoir un fondement physiopathologique univoque. Il s'agit vraisemblablement d'un mécanisme complexe où interviennent non seulement les sels biliaires retenus, mais peut-être aussi les autres éléments de la bile, et sans doute des actions secondaires du foie.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président,
Paul CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE (1)

A

ABRAMI (P) et GAUTIER. — Ictère au cours d'une fièvre typhoïde. Syndrome de l'ictère catarrhal. Dissociation de la sécrétion biliaire. *Bull. Soc. méd. des Hôpitaux*, 13 décembre 1912.

ACHARD (CH.). — Troubles des échanges nutritifs. 2 vol chez Masson, Paris, 1926.

ADLER (A.). — Ueber Verhalten und Wirkung von Gallensäuren im Organismus. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 9 octobre 1925, page 1689.

AMAN. — La dépression de la constante capillaire des urines pathologiques. *Bull. de la Soc. vaudoise des Sc. natur.*, 1902.

AMATO (LUIGI D'). — Chemische Veränderungen der Galle bei Leber intoxication und ihre Wichtigkeit in der Pathogenese der Gallensteinkrankheit. *Biochemische Zeitschrift*, 7 juin 1915, p. 361.

AUCHÉ. — Recherches spectroscopiques de la bile. *C. R. Acad. des Sciences*, 1908, CXLVI.

(1 Nous n'avons pas la prétention de donner la liste complète des innombrables publications concernant les sels biliaires. On trouvera les indications bibliographiques qui feraient défaut ici dans les ouvrages marqués d'un (*).

B

BABALIAN (L.), — Des rétentions biliaires latentes dans la syphilis. *Thèse*, Paris, 1921.

BARD. — Les bradycardies ictériques. *Sem. méd.*, 1903.

BARDIER et CLUZET. — Sur la tension superficielle des liquides de l'organisme. *C. R. Soc. de Biologie*, 13 janvier 1902.

BEDDARD (A.-P.) et PEMBREY (M.-S.). — Hay's reaction for biles salts. *Brit. med. journ.*, 22 mars 1902.

BERTI (A) et MALESANI (A). — Action de la bile sur l'activité diastolique du cœur. *Arch. ital. de Biol.*, Turin, 1910-1911, liv. 101-115.

BICKEL (A.). — Action de la bile et des sels biliaires sur le système nerveux. *C. R. Acad. Sciences*, Paris 1897, CXXIV, 702-704.

BILLARD et DIEULAFÉ. — Sur l'abaissement de la tension superficielle des liquides par les savons et les sels biliaires. *C. R. Soc. de Biologie*, 1^{er} mars 1902.

BILLARD et DIEULAFÉ. — L'action des sels minéraux sur la tension superficielle des urines d'ictériques. *C. R. Soc. de Biologie*, 8 mars 1902.

BILLARD et DIEULAFÉ. — Influence de la dilution aqueuse de la bile sur la tension superficielle. *C. R. Soc. de Biologie*, 15 mars 1902.

BILLARD et DIEULAFÉ. — Tensions superficielles et viscosité de la bile salée. *C. R. Soc. de Biologie*, 12 avril 1902.

BILLARD, DIEULAFÉ et MALLY. — Rapport sur la tension superficielle des urines salées. *C. R. Soc. de Biologie*, 28 juin et 20 décembre 1902.

BILLARD et PERRIN. — Rapport entre la toxicité urinaire et la tension superficielle des urines. *C. R. Soc. de Biologie*, 21 janvier 1903.

BILLARD et PERRIN. — Variations de la tension superficielle et de la toxicité urinaire au cours de quelques maladies. *C. R. Soc. de Biologie*, 4 février 1903.

BILLARD et PERRIN. — Sur la tension superficielle de l'urine des herbivores. *C. R. Soc. de Biologie*, 4 mars 1905.

BONNANI (A.). — Uteriore Contributo alla conocenza della bile umana. *B. d. R. Acad. di. Roma*, 1907, XXXIII.

— *Arch. Ital. de Biol.*, Turin, 1908, XLIX.

BOUILLAUD. — Traité de Nosographie médicale, chez Bailière, Paris, 1846, tome IV, p. 582.

BRAULT et GARBAN. — Dissociation de la sécrétion biliaire au cours de deux cas d'ictère catarrhal. *Bull. et Mém. Société médicale des hôpitaux*, 7 février 1913.

BREITHAUP. — Zur Wirksamkeit der Gallensäuren. *Deutsch. Mediz. Wochenschrift*, LI, 1925, n° 37, 11 septembre, p. 1529.

BROWN (J.-G.). — Note on the action of bile salts on the animal economy. *Proc. Roy. Soc. Edimburg*, 1872, VIII, 525.

BRULÉ (M.). — Recherches sur les ictères. Troisième édition, chez Masson, Paris, 1922.

BRULÉ et GARBAN. — La rétention des sels biliaires dans les affections du foie sans ictère. *Bull. Soc. médicale des hôpitaux*, 6 mars 1914.

BRULÉ et GARBAN. — *Revue de chirurgie*, n° 6, janvier 1914.

— *Gazette des hôpitaux*, nos 25-28, déc. 1914.

— Les petites urobilinuries. *Presse médicale*, 6 juillet 1921.

— La recherche des sels biliaires par la réaction de Meillère. *C. R. Soc. de Biologie*, 16 juin 1923, LXXXIX.

BRULÉ (M.). — Les ictères hémolytiques acquis. *Thèse*, Paris, 1909.

BRULÉ (M), NICAISE et GILBERT DREYFUS. — Recherche des sels biliaires dans les urines albumineuses. *C. R. Soc. de Biologie*, 1926, XCV, p. 1036.

BUFFA. — La tension superficielle du sérum du sang. *Arch. ital. de biol.* t. XL, p. 110

C

CARRILLO LÉAL. — Sondage duodénal. *Santiago Chili*, 1920.

CARRACIDO. — Origine et formation des acides biliaires dans l'organisme. *Congrès Intern. de Médecine*, Madrid 1904 (section de physiologie).

CHABROL et H. BÉNARD. — Les classifications actuelles des ictères. *Gazette des hôpitaux*, 25 décembre 1920.

CHABROL et H. BÉNARD. — Cholémie saline et cholesterinémie. *Gazette des hôpitaux*, 9 avril 1921.

CHABROL et H. BÉNARD. — Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique. *La Médecine*, juillet 1921.

CHABROL et H. BÉNARD. — Les ictères. *Actualités Médicales*. J. B. Baillière et fils, Paris 1921, un volume in-16.

CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie. *Bull. Soc. Médicale des hôpitaux*, 15 décembre 1922.

CHABROL et H. BÉNARD. — La valeur séméiologique des ictères dissociés, *Bull. Soc. Médicale des hôpitaux*, 19 janvier 1923.

CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD. — Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie. *Bull. Soc. Médicale des hôpitaux*, 11 juillet 1924.

CHABROL, H. BÉNARD et GAMBILLARD. — Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire. *Journal médical Français*, décembre 1924.

CHABROL, H. BÉNARD et M. BARIÉTY. — Etude comparative des pigments, des sels biliaires et de la cholestérine dans un cas de fistule du cholédoque. *Bull. et Mém. Soc. médicale des hôpitaux*, 11 juin 1926.

CHAUFFARD et GOURAUD. — Valeur clinique de la réaction de Haycraft pour la recherche des principes biliaires dans les urines. *Journ. Physiol. et Pathol. générale*, 1901, p. 461.

CHAUFFARD, LAROCHE et GIGAUT. — Les lipoides en pathologie. *XIV^e Congrès de Médecine*, Bruxelles, mai 1920.

CHIRAY (M.) et LEBON. — Le tubage duodénal, ses applications cliniques. Chez Masson, Paris, 1924.

CHIRAY (M.) et LECLERC. — Etude sur les variations de la cholestérine dans le suc duodénal prélevé par tubage. *Bull. Soc. médicale des hôpitaux*, 18 février 1924.

CLUZET et FRENKEL. — Recherches sur la tension superficielle des urines. *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1901, p. 99 et 131.

— *C. R. Soc. de Biologie*, 1901, p. 337.

COHN. — Test and Reagent. New-York, janvier 1903.

COLMEZ. — Contribution à l'étude des rétentions biliaires dissociées. Valeur de la réaction de Hay dans la clinique journalière. *Thèse*, Lyon, 1924-1925.

COTTIN. — Etudes sur les hémococonies ou granulations libres du sang observées à l'ultra-microscope *Thèse*, Paris, 1911.

CROFTAN (A. C.). *Phil. Med. J.*, 1902. IX. 75, 142.

— *Amer. Journ. Med. Sc.* 1902, CXXIII, 150.

D

DONNAN (W.) and DONNAN (F.). — The surface tension of urine in health and diseases. *Brit. med. journ.*, 1903, p. 1636.

— Estimation of bile Salts. *Tr. path. Soc.*, Londres, 1903, p. 4.

* DOUMER (EDMOND). — Recherches pour servir à l'étude de la cholalurie. *Thèse*, Paris, 1922.

DOUMER (E. et E.). — La loi de l'abaissement de la tension superficielle de l'eau distillée par le glycocholate de soude. *Soc. de Biologie*, 12 février 1921.

DOUMER (E. et E.). — Action du chlorure de sodium sur la tension superficielle des solutions aqueuses de glycocholate de soude. *Soc. de Biologie*, 12 mars 1921.

DOUMER (E. et E.). — Tension superficielle des solutions

de chlorure de sodium dans l'eau distillée. *Soc. de Biologie*, 11 avril 1921.

DOUMER (E. et E.). — Action secondaire des fortes concentrations de chlorure de sodium sur la tension superficielle des solutions aqueuses de glycocholate de soude. *Soc. de Biologie*, 11 avril 1921.

DOUMER (Edmond). — L'action du taurocholate de soude sur la tension superficielle de l'eau. *Soc. de Biologie*, 11 février 1922.

DOUMER (Edmond). — L'action de la peptone sur la tension superficielle de l'eau. *Soc. de Biologie*, 11 février 1922.

DOUMER (Edmond). — La réaction de Hay peut-elle servir à l'étude de l'insuffisance hépatique? *Presse Médicale*, 17 octobre 1923.

DUCLAUX. — Sur la tension superficielle des liquides. *Annales de Chimie et de Physiologie*, 1870, p. 76.

DUCLAUX. — Sur la tension superficielle dans la série des alcools et des acides gras. *Annales de Chimie et de Physiologie*, 1878, p. 778.

E

EPPINGER (H.). — Zur Gallensäureausscheidung bei Cystinurie. *Arch. für exper. Path. und Pharmac.* Leipzig, 1923, XCVII, 51-53.

F

FAUGERON. — Les dissociations de la rétention biliaire. *Thèse*, Paris, 1913.

FEINSTEIN (Lucas). — Valeur pratique du sondage duodénal dans les ictères. *Thèse*, Paris, 1922.

FELTZ et RITTER. — De l'action de la digitale comparée à celle des sels biliaires sur le pouls, la tension artérielle, la respiration et la température. *C. R. Académie des Sciences*, 1876, p. 1343.

FELTZ et RITTER. — Action des divers principes de la bile sur l'organisme. *Journ. de l'Anat. et de la physiol.*, juin 1876.

— De l'action des sels biliaires sur le pouls, la tension artérielle, la respiration, la température. *C. R. Ac. Sc.*, 1876, p. 567.

FENYVENS (Van). — Ueber die hématolog. Wirkung der Gallensäuren. *Bioch. Zeitschrift*, Berlin, 1907, V. 114.

FIESSINGER et LYON-CAEN. — Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. *Journal de Physiologie et de pathologie générale*, n° 6, décembre 1910.

* FIESSINGER (N.) et WALTER (H.). — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique, chez Masson, Paris, 1925.

FIESSINGER. — La cellule hépatique. *Revue générale d'histologie*, 1911, fasc. XIII.

* FOSTER, HOOPER et WHIPPLE. — The metabolism of bile acids. A quantitative method for analysis of bile acids in dog's bile. *Journal of biolog. Chemistry*, 1919, t. XXXVIII, p. 355 à 433.

FRENKEL et CLUZET. — La réaction de Haycraft pour la recherche des acides biliaires. *C. R. Soc. de Biologie*, 22 décembre 1900.

— *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, 15 janvier 1901.

FRENKEL. — La réaction de Hay pour la recherche des acides biliaires. *C. R. Soc. de Biologie*, mars 1902.

O. FÜRTH. — Physiologie der Galle und der Gallenbildung. *Wien. med. Wochenschrift*, 1922, t. XXII, 1543 ; 1607.

G

GAMBILLARD. — Le tubage duodénal en pathologie hépatique, *Thèse*, Paris, 1924.

GARES. — Des méthodes de recherche des pigments et des sels biliaires dans les urines. *Thèse*, Toulouse, 1902.

GENNET. — Les réactions de Hay et de Salkowski. *Thèse*, Paris, 1902.

GILBERT, CHABROL et H. BÉNARD. — La cholémie saline dans les ictères. *C. R. Soc. de Biologie*, 19 décembre 1920.

GILBERT, CHABROL et H. BÉNARD. — Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline. *C. R. Soc. de Biologie*, 15 janvier 1921.

GLUR (W.). — Einwirkung von Galle auf das Frosch herz ; *Studien über antagonistische Nerven* (Bern) 8°. Munich, 1911.

GOEPPELSROEDER. — *Kapillaranalyse*. Bâle, 1901.

GOODMANN. — Influence de la nourriture sur la sécrétion des acides biliaires et de la cholestérine. *Beitr. z. Chem. Phys. und Pathol.*, 1907, IX, p. 91.

GOUGET. — Les Cholémies dissociées. *Presse Médicale*, 7 février 1914.

GRADENWITZ. — Methoden zur Bestimmung der Steighöhe, in *Diss.*, Breslau, 1902.

* GRIGAUT. — Le cycle de la Cholestérinémie. *Thèse*, Paris, 1913.

GRIMBERT. — Recherche des éléments de la bile. *Paris Médical*, 6 juin 1914, p. 8.

GRUNBAUM (Otto). — Bile salts in urine. *Journal of Physiology*, 1904.

GUÉRIN (G.). — Sur la réaction de Pettenkoffer. *J. de Pharm. et de Chimie*, XXVIII, 1908.

GUYE et PERROT. — Etude clinique sur l'emploi du compte gouttes pour la mesure des tensions superficielles. *Archives des Sciences physiques et naturelles de Genève*, t. VIII, 1899 ; t. XI, 1901, p. 387 ; t. XIII, 1902 ; t. XV, 1903.

GOIFFON. — Mesure de la tension superficielle de la bile par la méthode dite d'arrachement. *Société de gastro-entérologie de Paris*, 6 juillet 1925 ; in *Archives du tube digestif*, 1925, p. 712.

— *Société de Gastro-entérologie de Paris*, 4 décembre 1925; in *Archives du tube digestif*, 1926, page 134.

GROLLEMUND. — Etude expérimentale des actions des acides biliaires sur l'organisme. *Thèse*, Strasbourg, 1869.

II

HAMMARSTEN-OLOF. — Ueber die Farbreaktionen der Cholsäuren. *Zeitschrift für Physiol. Chem.*, 1919, LXI, 495.

HATZIEGANU. — Un nouveau procédé pour l'exploration de la fonction sécrétoire du foie. *Annales de médecine*, t. X, n° 5, 1921.

* HERZFELD (E.) et HAEMMERLI (A.). — Die Galle im Stoffwechsel. *Schweiz. Mediz. Wochenschrift*, t. LV, n° 78, 12-19 février 1925.

HÖHNE. — *Diss. Dorpat.*, 1873.

HOPPE-SEYLER. — *Handbuch Physiol. und Path. Chem. Analyse*, Berlin, 1881.

— *Virchow's Archiv*, Bd XXVI, page 537.

HUFNER. — *Journ. prakt. Chem.*, X, 207.

I

IGNATOWSKY (A.-I.). — Eine einfache Methode Gallensäuren im Serum und Harn nachzuweisen. *Wiener. Klin. Wochenschrift*, 1922, XXXV, 958.

INOUE (K.) and ITO (H.). — *Zeitschr. physiol. Chem.*, 1908, t. VIII, 313.

J

* JACOBSON (A.). — Nachweis von Gallensäuren im normalen und pathologischen Harn (*Inaugural Dissertation* Zürich, 1924).

JOLLES. — *Ber. Chem. Ges.*, 1908, XLI, 2766.

K

KING (J.-H.) et STEWART (H.-A.). — Effect of the Injection of bile on the circulation. *Tr. Ass. Am. Physicians*. Philadelphia, 1909, XXIV, 396, 409.

KLEINPETTER (G.-Ph.) — Du poulx dans l'ictère simple. *Thèse*, Nancy, 1874.

L

LABBÉ (M) et DOUMER (E). — Le mécanisme de la cholalurie au cours des ictères prolongés. *Annales de Médecine*, 1923.

LABBÉ (M), E. DOUMER et LOUIS DEGLAUDE. — A propos des ictères dissociés. *Annales de Médecine*, juin, 1924, T. XV, n° 6.

LAMBLING. — Précis de Biochimie. Troisième Edition, 1921, page 179.

LANGEVIN et BRULÉ. — *Soc. Médicale des hôpitaux*, 17 nov. 1916.

LATSCHINOFF. — Ueber Cholansäure und Biliansäure. *Ber. Chem. Ges.*, XIX, 480.

— Ueber die Gallensäure. *Ber. Chem. Ges.*, XX, 1043.

LEMIERRE et JEAN LEVESQUE. — Rétention biliaire dissociée pendant la convalescence d'une spirochétose ictérigène. Cholémie pigmentaire normale et cholalurie simultanée. *Soc. Méd. des hôpitaux*, 12 janvier 1923.

LEMIERRE, BRULÉ et WEIL. — L'épreuve des hémococonies, son application à l'étude de la sécrétion biliaire et pancréatique. *Paris Médical*, 6 juin 1914.

LEMIERRE et BRULÉ. — La lipémie alimentaire dans les ictères. *Bull. Soc. Médicale des hôpitaux*, 23 déc. 1910.

LEMIERRE et ABRAMI. — *Bull. et Mém. Soc. Médicale des hôpitaux*, 22 novembre 1912.

LEMIERRE et BRULÉ. — *Bull. et Mém. Soc. Médicale des hôpitaux*, 23 décembre 1910.

LEMIERRE et BRULÉ. — *Le mouvement Médical*, mars 1913.

LEPEHNE. — Ueber die Gallensäureauscheidung beim Lebergesunden, Leberkranken und Neugeborenen. *Verhandl. der Deutsch. Gesellschaft für innere Medizin*, Munich, 1922, XXXIV, 74-76.

LIAN et LYON-CAEN. — Du poels lent ictérique et de la bradycardie totale. *Bull. Soc. Médicale des hôpitaux*, 7 juillet 1911.

— *Archives des maladies du cœur*, janvier 1912.

LIBERT (E). — Le tube duodénal. *Thèse*, Paris, 1924.

LIPPENS — Recherches stalagmométriques sur l'urine humaine. *Bull. Soc. royale des Sc. Méd. et Nat.*, 1901, p. 156 et 1909, p. 18.

* LYON-CAEN. — La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères. *Thèse*, Paris, 1910.

LYON-CAEN. — Action de la bile et des sels biliaires sur l'excitabilité neuro-musculaire. *C. R. Soc. de biologie*, 1923, XCIII, n° 22, 27 juin, p. 237.

M

MACHT (D.-I) et HYNDMAN (O.-R.). — Relation between the chemical structure of bile acids and their phyto-pharmacological and zoo-pharmacological réactions. *J. Pharmacol. and Exp. Thérap.* Baltimore, 1923-24, XXII, 483.

MARIO-MAYER. — *Arch. di Fisiologia*, 1907, 492.

MARTIN. — Tension superficielle des urines en rapport avec l'albuminurie. *Thèse*, Bordeaux, 1901.

MÉGNIN. — La réaction de Hay dans la tuberculose pulmonaire. *Thèse*, Alger, 1923.

MEILLÈRE (G). — Etude critique des procédés d'isolement des acides biliaires. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 7^e série, tome XXV, 1922, page 417.

Cf. également. — *Soc. de Biologie*, 26 août et 26 octobre, 1901 ; 26 avril 1913. — *Société de Pharmacie*, 6 avril 1921 et

3 mai 1922. — *Tribune Médicale*, avril 1913 et avril 1921.

MELTZER (S.-J.) et SALANT (W.). — The influence of Bile upon blood pressure. *Proc. Soc. Exp. biol., and Méd. N.-Y.*, 1904-05, ü, 65-67.

— The effects of intraveinuous injection of Bile upon blood pressure. *J. Exp. M. N.-Y.*, 1905, VII, 280, 307, 4 pl.

* MORAT et DOYON. — *Traité de Physiologie*, tome IV, p. 337-370 (Edition 1900, chez Masson)

MÜLLER (H.). — Sur la valeur de la réaction de Hay, en tant que réaction des acides biliaires dans l'urine. *Schweizerisch. Mediz. Wochenschrift*, t. II. N° 34, 25 avril 1921 ; et *Klin. Wochenschrift*, 11 mars 1924.

MYLIUS. — Ueber die Cholsäure. *Ber. Chem. Ges.*, 1868, XX.

MYLIUS und V. UDRANSZKY. — *Zeitschr. für. physiol. Chem.*, 11 et 12.

N

NEUBAUER. — Beiträge zur Kenntris der Gallensekretion II. *Bioch. Zeitschrift.*, Berlin, 1922, CXXX, 556-577.

NEUBAUER. — Ueber das Verhalten und Wirkung von Gallensäuren im Organismus. *Deutsch. mediz. Wochenschrift*, 1923, LI, n° 52, 25 déc., p. 2150.

NEUBERG. — Ueber die Reakt. der Gallensäuren mit Rhamnose. *Biochem. Zeitschrift.*, Berlin, 1908, IV, 348.

NEUBERG. — Der Harn sowie die übrigen Ausscheid, 1911.

NEUKOMM. — *Ann. Chem.*, 1860, CXVI, 38.

NOBEL (E.). — Ueber dem Einfluss der Gallensäuren auf die Herztätigkeit. *Zeitschrift für. d. ges. exper. med.*, Berlin, 1915, IV, 286-300.

NOORDEN (V.). — *Die Patholog. des Stoffwechsels*, 1906.

P

PANNET et C.-M. WILSON. — Influence des sels biliaires sur les fonctions gastriques. *Brit. Journ. exp. Path.*, II, 70-75, avril 1921.

PARISOT. — Mécanisme de la bradycardie ictérique. *Congrès méd.*, Paris, 1910.

PERRIN. — Relation entre la tension superficielle des urines et leur toxicité. *Thèse*, Lyon, 1906.

PIETTRE (M.). — Trait. Chim. de la bile. Séparation des acid. bil. *C. R. Acad. Sciences*, Paris, 1909, CXVLIIL.

PREGEL (F.). — Ueber die gemeinsame Konstitution der drei specifischen Gallensäuren. *Zeitschr. für Physiol. Chem.*, Strasbourg, LXV.

R

RIBADEAU-DUMAS. — Ictère et Splénomégalie, *Thèse*, Paris, 1904.

* RICHET. — Dictionnaire de Physiologie.

RIST et RIBADEAU-DUMAS. — Essais d'immunisation du lapin contre l'action hémolytique du taurocholate de soude. *C. R. Soc. de Biologie*, 28 novembre 1903.

ROGER (H.). — Physiologie normale et pathologique du foie, chez Masson, Paris, 1922.

RÖHRIG. — Ueber den Einfluss der Galle auf die Herztätigkeit. *Arch. der Heilkunde*, 1863, p. 385. (N° 90643 du catalogue de la Bibliothèque Faculté Méd. Paris).

RÖHRIG, VIRCHOW und HIRSCH. — *Medizin. Jahresbericht*, I, 1873, 143.

ROSENTHAL (F.) et VON FALKENHAUSEN. — Ueber eine quantitative Bestimmung der Glykocholsäure und Taurocholsäure in der Menschlichen Duodenalgalle. II. *Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1923, ii, 1111-1114.

ROSENTHAL (F.) et VON FALKENHAUSEN. — Weitere Beiträge zur Physiol. und Path. der Gallensäuren. III. *Klin. Wochenschrift*, Berlin, 1923, II, 1487.

— *Arch. für Exp. Pathol. und Pharm.*, Leipzig, 1923, CVIII, 321.

— *Verhandl. d. deutsch. Ges. f. innere Méd.*, München, 1923, XXXV.

ROSENTHAL (S.-M.). — The liberation of adsorbed substances from proteins. A function of the bile salts. *Journ. of pharmacol. and experiment. therap.*, XXV, 1925, n° 6, juillet, p. 449.

S

SABATINI et BRUNI. — La prova di Hay e la sua interpretazione clinica. *Policlinico Sc. Med.*, XXXI, n° 3, 1^{er} mars 1924.

SCHENK (M.). — Zur Kenntniss der Gallensäuren, IX. *Zeitschrift für. Phys. Chem.*, Berlin und Leipzig, 1923, CXXVIII, 53-58.

SCHIFF (M.). — Sur la R. des acides biliaires et leur diff. chez le bœuf et chez le cobaye. *Arch. de Physiol. normale et pathologique*, Paris, 1892, IV, 594.

— *Ges. Beit. zur Physiolog.*, 8^e Lausanne, 1898, 298.

SCHMIDT (Carl L.-A.) et A.-E. DART. — The estimation of bile acids in bile. *Journ. of biologic. Chemistry*, février 1921, p. 415.

SCHMIDT (Carl) et John. A. MERRILL. — The estimation of bile acids in urine. *Journ. of biologic. Chemistry*, 1923, p. 601 et xx.

SHIRO TASHIRO. — *Journ. of biolog. Chemistry*, 1925, p. LXIV.

SIMON. — Sur la valeur clinique de la réaction de Hay pour l'examen fonctionnel du foie. *Klin. Wochenschrift*, n° 11, t. II, 12 mars 1923.

SMYTH and WHIPPLE. — Bile salt Metabolism. *Journ. of biologic. Chemistry*, 1924, p. 623-659.

SORRENTINO. — *La medic. Contemporanea*, 1896, p. 19.

SPALITTA. — Action de la bile sur les mouvements du cœur. *Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Thiere*, 1889, XIV, 44.

STADELMANN. — Der Ikterus und seine versch. Formen. Stuttgart, 1891.

T

* TCHILINGUIRIAN VAHRAM-ACHOD. — Les sels biliaires et leurs réactions. *Thèse*, Paris, 1925.

TRIBOULET. — Application empirique à la coprologie de la réaction de Pettenkoffer. *Soc. de Biologie*, 10 déc. 1910.

TROISIER (J.). — Tension superficielle, dégradation des albuminoïdes et insuffisance hépatique. *Bull. et Mém. Société Médicale des hôpitaux*, n° 30, 28 octobre 1921, p. 1390-1402.

U

UDRANSKY. — Modification de la réaction de Pettenkoffer. *Zeitschr. Physiol. Chem.*, XII, 370.

V

VILLE (J.). — Sur la réaction de Pettenkoffer pour la recherche des acides biliaires. *Bull. Soc. de Chimie*, 1907, I, 965.

VILLE (J.) et DERRIEN (E.). — Réactions color. des acides biliaires avec la vaniline et avec l'aldéhyde anisique. *C. R. Soc. de biologie*, 1908, LXIV, 905.

— Réaction colorée des acides biliaires. Véritable mécanisme de la réaction de Pettenkoffer. *C. R. Soc. de biologie*, 1909, LXVI, 175.

W

WALTER (Henry). — Le rythme fonctionnel du foie. *Thèse*. Paris 1924. (Arnette, éditeur).

WEINTRAND. — *Arch. für exper. Path. und Pharmacol.*, 1894, T. XXXIV, p. 37.

WERTHEIMER (E.). — Sur la circulation entéro-hépatique des acides biliaires. *C. R. Académie des Sciences*, 20 février 1922. CLXXIV, 564.

WHIPPLE et HOOPER. — Bile pigment metabolism. *Americ. Journal of Physiol*, 1917, T. XLIII, p. 290, et 1916.

H. WIELAND und F. ADICKES. — Untersuchungen über die Gallensäuren XIII. Der Abbau der Isodesoxybilinsäure. Ein Beitrag zur Ortsbestimmung. *Zeitschrift für physiol. Chem.* Berlin und Leipzig 1922, CXX, 232-243.

H. WIELAND und O. SCHLICHTING. — Untersuchung über die Gallensäuren XII. Zur Kenntniss der Ciloidansäuren. *Zeitschrift für physiol. Chem., Berlin und Leipzig*, 1922, CXX, 227-231.

H. WIELAND. — Untersuchungen über die Gallensäuren, XV. Über die pseudo choloidansäure. *Zeitschrift f. physiol. Chem.* Berlin und Leipzig 1922, CXXIII, 237-245.

H. WIELAND und O. SCHLICHTING. — Untersuchungen über die Gallensäuren, XIV. Ciliänsäure, Ciloidansäure und Biloidansäure, *Zeitschrift für phys. Chem.* Berlin und Leipzig 1922, CXXIII, 213-236.

WIELAND (H). — Untersuchung über die Gallensäuren. Zur Kenntniss der Cholepidonsäure. *Zeitschrift für Physiol. Chem*, 1924, CXXXV, 140, 144, 276.

Y

YLLPÖ. — *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 1913, p. 208.

Z

ZUNZ. — Recherches stalagmométriques sur les albumines et les peptones. *Bull. Soc. royale des Sc. Méd. et Nat., Bruxelles*, 1906, page 187.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
CHAPITRE I. — <i>Les procédés de caractérisation des sels biliaires. Leur valeur et leur sensibilité dans les différents milieux</i>	17
I. <i>Les techniques en elles-mêmes. Leur application aux solutions pures</i>	20
A) Méthodes pondérales	20
B) La réaction de Pettenkoffer. Son contrôle spectroscopique	20
C) Procédés physiques fondés sur l'abaissement de la tension superficielle	26
II. <i>Valeur des techniques précédentes dans les différents milieux biologiques. Leur sensibilité clinique.</i>	36
1°) Bile et liquide duodénal	43
2°) Urines	49
3°) Sérum sanguin	57
4°) Matières fécales	61
5°) Organes	62
<i>Résumé.</i>	63
CHAPITRE II. — <i>Les sels biliaires dans l'état physiologique et dans les états pathologiques</i>	67
A. <i>Les sels biliaires dans l'état physiologique.</i>	69
1°) Dans les voies biliaires	69

2 ^o) Dans le sérum sanguin	69
3 ^o) Dans les urines.	70
4 ^o) Dans les matières fécales	71
B. <i>Les sels biliaires dans les états pathologiques.</i> . .	72
1 ^o) Les ictères par rétention mécanique	73
2 ^o) Les ictères par hépatite	74
Les sels biliaires dans l'urine.	83
Les sels biliaires dans le sérum sanguin.	87
La bile dans les ictères.	90
<i>Contrôle expérimental de ces faits cliniques.</i> . .	91
a) Ligature du cholédoque chez le chien	92
b) Intoxication phosphorée chez le chien	96
<i>L'interprétation des faits</i>	98
a) Elimination rénale.	99
b) Fixation tissulaire.	102
c) Transformation chimique des sels biliaires retenus	104
d) Circulation entéro-hépatique : loi de Schriff :	108
<i>Les ictères dissociés.</i>	119
les ictères dissociés au profit des pigments	120
les rétentions dissociées au profit des sels	122
Signification pathogénique de la dissociation	127
CHAPITRE III. — <i>L'action des sels biliaires sur le pouls.</i> .	133
A. <i>Bases expérimentales de l'action bradycardisante des sels biliaires</i>	136
1 ^o) Les expériences de Röhrig	136
2 ^o) Les travaux ultérieurs	142
B. <i>Recherches personnelles</i>	145
1 ^o) Injections de sels biliaires au lapin	145

2 ^o) Injections au chien de doses élevées de sels biliaries	148
3 ^o) Injections au chien de faibles doses de sels biliaries	152
APPENDICE	160
CONCLUSIONS	163
BIBLIOGRAPHIE	169

1927. St-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC.
